日機連 17 先端―1

平成１７年度

次世代計測・分析システムに必要となるシステム化技術に関する調査研究報告書

平成 18 年 3 月

社団法人　日本機械工業連合会

社団法人　日本分析機器工業会

序

我が国機械工業における技術開発は、戦後、既存技術の改良改善に注力することから始まり、やがて独自の技術・製品開発へと進化し、近年では、科学分野にも多大な実績をあげるまでになってきております。

しかしながら世界的なメガコンペティションの進展に伴い、中国を始めとするアジア近隣諸国の工業化の進展と技術レベルの向上、さらにはロシア、インドなどＢＲＩＣｓ諸国の追い上げがめざましい中で、我が国機械工業は生産拠点の海外移転による空洞化問題が進み、技術・ものづくり立国を標榜する我が国の産業技術力の弱体化など将来に対する懸念が台頭してきております。

これらの国内外の動向に起因する諸課題に加え、環境問題、少子高齢化社会対策等、今後解決を迫られる課題も山積しており、この課題の解決に向けて、従来にも増してますます技術開発に対する期待は高まっており、機械業界をあげて取り組む必要に迫られております。

これからのグローバルな技術開発競争の中で、我が国が勝ち残ってゆくためにはこの力をさらに発展させて、新しいコンセプトの提唱やブレークスルーにつながる独創的な成果を挙げ、世界をリードする技術大国を目指してゆく必要があります。幸い機械工業の各企業における研究開発、技術開発にかける意気込みにかげりはなく、方向を見極め、ねらいを定めた開発により、今後大きな成果につながるものと確信いたしております。

こうした背景に鑑み、当会では機械工業に係わる技術開発動向等の補助事業のテーマの一つとして社団法人日本分析機器工業会「次世代計測・分析システムに必要となるシステム化技術に関する調査研究」を調査委託いたしました。本報告書は、この研究成果であり、関係各位のご参考に寄与すれば幸甚です。

平成１８年３月

社団法人　日本機械工業連合会

会　長　　金　井　　務

序

この報告書は、社団法人日本分析機器工業会が、平成 17 年度事業として、社団法人日本機械工業連合会より受託(競輪補助事業)を受けて実施した「次世代計測・分析システムに必要となるシステム化技術に関する調査研究」の実施内容をまとめたものです。

我が国が 21 世紀の世界で 20 世紀の後半と同じような存在感を示す為には、ナノテクノロジーやバイオテクノロジー等の最先端技術において世界をリードし、これらの技術に基づいた他国には真似の出来ない独創的で高度な製品を供給する必要があります。また、これらの技術を創出し、生産を支える計測･分析技術に関しても同時に最先端の機器を開発･供給することが必要です。このためには分析機器の基本性能や機能について要素技術に立ち返って、現状を認識することが求められます。

本調査では、これからの日本を支える次世代の計測、分析技術の実現に向けて、キーとなる重要な要素技術として１）前処理技術，２）データ解析技術、３）分子認識技術についての調査を行いました。調査はまず、アンケート調査により現状と次世代の分析機器に必要となるであろう性能･機能について広く意見を求めました。これらの意見を加味して、次に文献調査による網羅的な調査を実施し、これを補完する形でヒアリング調査を実施しました。これらの調査を進める中から出てきた要望等を提言という形で纏めました。

おわりに、この調査研究事業の実施に当たって、委託事業として取り上げていただきました社団法人日本機械連合会に深く感謝申し上げますとともに、この調査研究事業にご協力を戴きましたアンケート先、面接調査先、海外アンケート先各位、及び実施機関である社団法人日本分析機器工業会において「次世代計測・分析システムに必要となるシステム化技術に関する調査研究」に参加し、貴重なご意見、ご審議を戴きました委員長をはじめとする各委員のご尽力に対し、厚くお礼申し上げます。

平成１８年３月

社団法人　日本分析機器工業会
会　長　　矢　嶋　英　敏

目　次

序 i

調査の概要 1

第１章　次世代計測･分析システムに要求される性能･機能調査 4

　１－１　分析機器に対するニーズ 4

　１－２　本調査の対象とする要素に対する課題 12

　１－３　まとめ 22

第２章　次世代計測・分析システムに必要となる技術の現状 23

　２－１　サンプリング技術の現状と動向 23

　２－２　前処理技術の現状と動向 27

　２－３　検出技術の現状と動向 34

　２－４　データ解析技術の現状 68

第３章　次世代計測・分析システム構築の開発課題の抽出と提言 70

　３－１　次世代計測・分析システムに対する社会の要請 70

　３－２　次世代計測・分析システムとIT技術 71

　３－３　開発課題の具体例 79

附属資料 80

調査の概要

１．事業の目的

ナノテクノロジーやバイオテクノロジーにおいて必要となる原子数や分子数の粒子や構造物を分析するためには既存の方法だけでは限界があるので、分析システムとして実用化するために重要な要素技術にまで遡り、現状を調査し、これからの開発の方向を提言した。

我が国が国際競争力を強化するためには基盤技術として原子や分子１個の計測・分析技術が必要となる。しかし、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーにおいて必要となる原子や分子１個の計測・分析は顕微鏡的な方法に限られ、計測・分析に必要な定量性を確保できない。一方、定量性を確保できる現在の方法では、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーが分析に必要とする原子数や分子数は検出限界よりも少ない量でありこのような要求を実現化するためには単なる既存の装置の改良では困難である。そこでこのような計測、分析技術の実現に向けて、キーとなる重要な要素技術として１）前処理技術，２）データ解析技術、３）分子認識技術について現状を調査した。

２．事業の内容

過去の調査研究の成果を基に次世代計測・分析システムに要求される性能・機能を委員会にて検討し、必要となるシステム化技術の現状と課題について文献調査、アンケート調査、ヒアリング調査（海外調査を含む）を基に明らかにした。それをもとにこれらの開発の方向性を見極め、提言を行った。

（１） 次世代計測・分析システムに要求される性能・機能調査

当工業会の調査研究報告の結果と文献調査により、次世代計測・分析システムに要求される性能や機能をまとめた。

（２） 必要となるシステム化技術の現状調査

前処理技術、データ処理解析技術、分子認識技術について文献、アンケート、ヒアリング調査を行い、結果を委員会にて検討してまとめた。

（３） 次世代計測・分析システムの開発課題の抽出と提言

（１）、(2）の結果と、アンケート、ヒアリング調査により開発課題を抽出し、提言としてまとめた。

３．事業の実施組織

社団法人日本分析機器工業会内に、本事業の運営と事業計画作成、調査研究遂行、事業のと

りまとめ等を実施するために「次世代計測・分析システムに必要となるシステム化技術に関する調査研究委員会」を設け、当初の目的を達成すべくこれを推進した。

４．委員会

４．１　委員会の構成

委員会委員構成（順不同・敬称略）

委員長	鈴木　孝治	慶應義塾大学理工学部
副委員長	丹羽　　修	(独)産業技術総合研究所
副委員長	渡慶次　学	名古屋大学大学院工学研究科
	火原　彰秀	東京大学大学院工学系研究科
	佐藤　守俊	東京大学大学院理学系研究科
	浦野　泰照	東京大学大学院薬学系研究科
	小松　広和	慶應義塾大学理工学部
	丸山　健一	慶應義塾大学理工学部
	橋本　弘樹	(財)空港環境整備協会
	田巻　一彦	(財)神奈川化学技術アカデミー
	北岡　光夫	マイクロ化学プロセス技術研究組合
	澤島　　隆	バイオディスカバリー㈱
	金子　敏男	三菱化学㈱
	新川　隆朗	日本電子㈱
	川田　　哲	エスアイアイ・ナノテクノロジー㈱
	古川　良知	京都電子工業㈱
	吉岡　浩実	サーモエレクトロン㈱
	小川　　茂	ジーエルサイエンス㈱
	後藤　良三	東亜ディーケーケー㈱
	石川　　治	東ソー㈱
	長谷川勝二	日本分光㈱
	松岡　広和	横河アナリティカルシステムズ㈱
	柾谷　榮吾	(社)日本分析機器工業会
幹　事	小島　建治	日本電子㈱
幹　事	齋藤　　壽	㈱島津製作所
幹　事	原田　勝仁	㈱日立ハイテクノロジーズ

幹　事	平井　正徳	三菱化学㈱
幹　事	松田耕一郎	㈱堀場製作所
ｵﾌﾞｻﾞｰﾊﾞ	中村　良明	経済産業省産業機械課
ｵﾌﾞｻﾞｰﾊﾞ	浅野　由香	経済産業省産業機械課
事務局	戸野塚房男	(社)日本分析機器工業会

４．２　委員会の活動状況

委員会　　5 回開催

ワーキンググループ　10 回開催

第１章　次世代計測･分析システムに要求される性能･機能調査

現在の複雑で多様な世界で豊かな生活を送るためには、科学技術の一層の進歩とそれをベースとしたイノベーションの創出が不可欠である。この科学技術を支える基盤的な技術として計測技術があり、特に人工的な材料を基に成り立つ近代産業は分析技術無しには成立しなかったと言える。

機器分析はサンプリング、前処理、測定、データ解析というプロセスで成り立つ。この中で、特に測定とデータ解析の部分は機械化が進んだが、次世代計測･分析では単に測定部分を主とした分析機器の部分だけでなく、サンプリングからデータ解析までのプロセスを含んだ計測･分析システムとして捉えて開発をすることが重要となる。20 世紀後半のコンピュータ技術の急速な進歩により測定部分のみの機器からコンピュータで制御されて試料を入れてしまえばボタン 1 つでデータが出るところまで来た。しかし、走査型トンネル顕微鏡で DNA を観察する為には、像を得る前の作業ではノウハウと手作業が必要であり、ダイオキシンの濃度を得るためには測定にかかる時間の 100 倍もの時間を前処理に費やしているのが現状である。

第１章では、主にアンケート調査の結果をベースとして次世代計測･分析システムに要求される性能･機能について纏めたが、次世代計測･分析システムが現在の装置の延長線上にあると断言できなく、また機器分析の現在の問題点を解決するだけでは、足りないことも考慮して、ヒアリング調査や、文献調査の結果も参考にして纏めた。

なお、経済産業省技術戦略マップについては、附属資料に示した。

１－１　分析機器に対するニーズ

機器分析に使用される分析装置の用途は４つある。第１は最先端の研究開発のツールとしての使用、科学機器としての用途である。 第２は材料開発の評価用としての使用である。第３は品質管理用としての用途である。これにはプロセスでの使用と不要解析のような使用法がある。第４が環境計測や食品検査等、計量器としての用途である。これらの用途では、用途毎に多様のニーズがあるが、これらのニーズは主として分析手法に対するものである。

それに対して今回の調査対象は多様な分析手法に対して共通的な要素技術であるので、ニーズの調査として、用途別ではなく分野、対象とする材料、分析目的の順でアンケートを行った。

アンケート調査は平成 17 年の 10 月中旬から 11 月初旬にかけて任意に選んだ 798 箇所に対して郵送で実施し 234 件の回答を得た。尚、アンケートの対象とした人の属性等については附属資料にあるので、それを参照して戴きたい。

1）対象分野

アンケート回答総数は 234（回答 227、無回答 7）であった。12 項目について複数選択可の設問に対し、選択総数 468 であり、その内訳を図 **1－1a** に示す。これを比率でみると図 **1－1b** の通り、①物質材料・ナノテク、②環境資源、⑥食品・農業、④製薬開発、③遺伝子検査の順で、過半数を占めた。その他の内容として、生命工学、農業、メタボノミクス、触媒表面、分析機器のユビキタス対応、電子部品、爆発物などの指摘もあった。

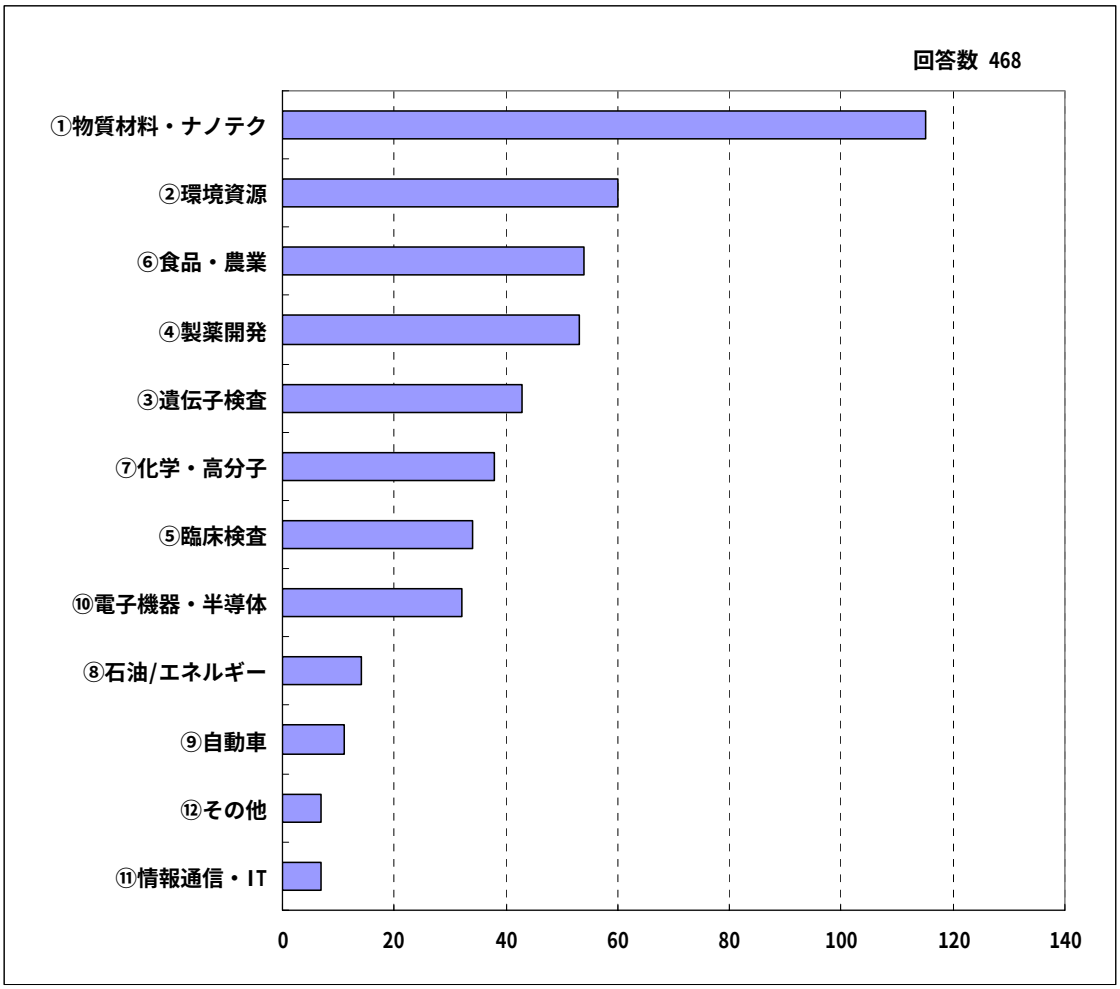


図　1－1a　活用される分野・領域の件数

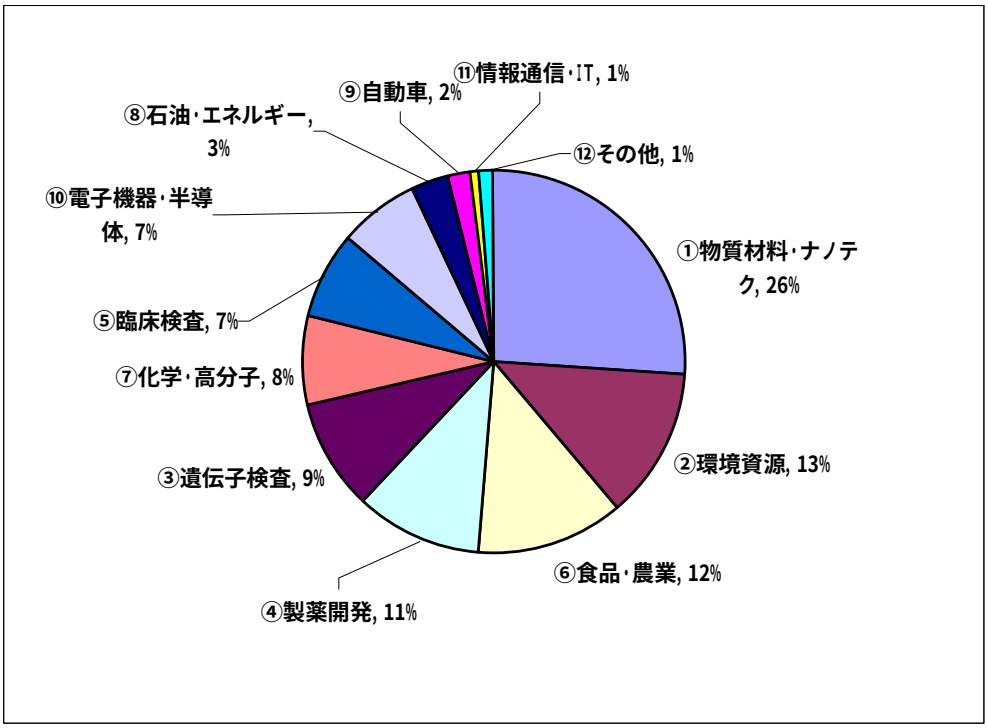


図　1−1b　活用される分野・領域の比率

2）対象とされる物質・材料

その分析対象・物質を以下の 7 つのジャンルから複数回答可で選択、集計した結果を表１－1、図１－2 に示した。

表　１－２　対象とされる物質・材料

	①工業材料	②化成品	③生体試料	④医薬・食品材料	⑤環境試料	⑥エネルギー資源	⑦その他
回答数	84	48	71	65	49	17	3
選択のみ	53	35	42	42	33	9	0
具体名有	31	13	29	23	16	8	3

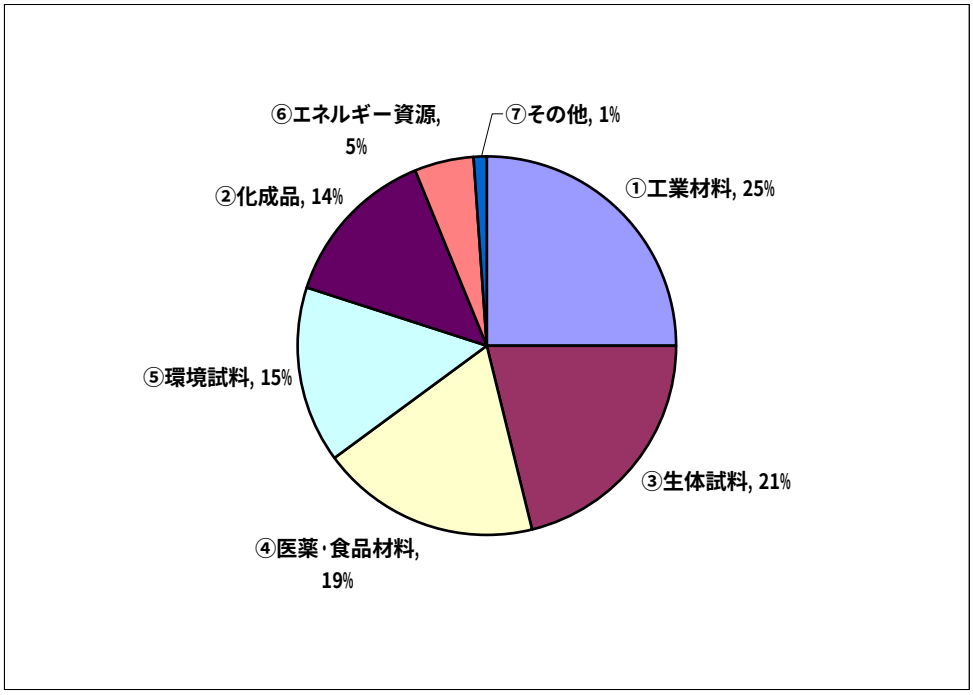


図　１－２　対象とされる物質・材料

対象とされる物質・材料として、①～⑦までの各々について、具体名が挙げられたケースについて、その内訳を図 1－2a～図１－2g に示す。①工業材料の具体例では、ナノ材料、半導体、セラミックの三種で過半数を占めた。

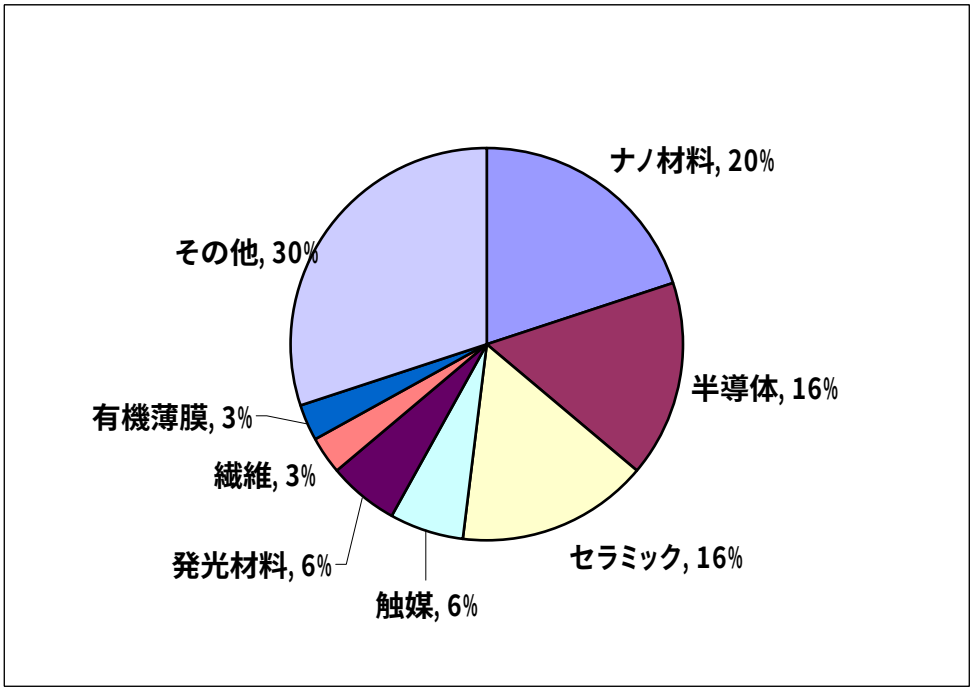


図　1－2a　工業材料の具体例

②化成品の具体例として挙げた回答数 12 の内訳と比率を図 1－2b に示した。

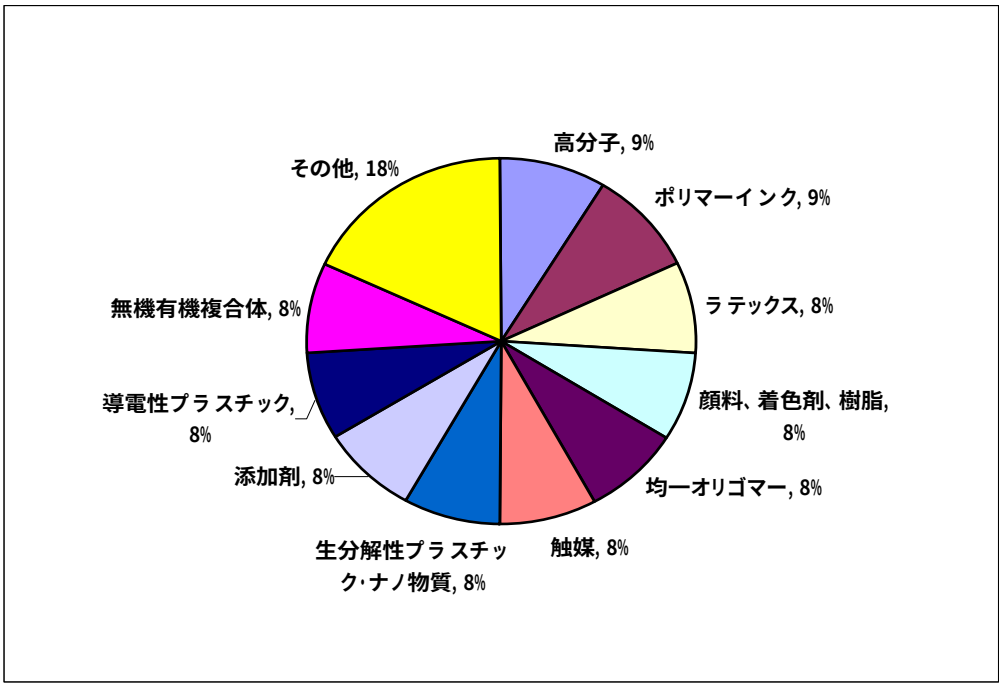


図　1－2b　化成品の具体例

③生体試料の具体例としては、28 の回答が得られた。回答数 12 の内訳と比率を図 1－2c に示す。ヒト・動物の組織・器官あるいは臓器などを「生体」として括った。生体、タンパク質・遺伝子、血液・尿の 3 つで、全体の過半数を占める結果となった。

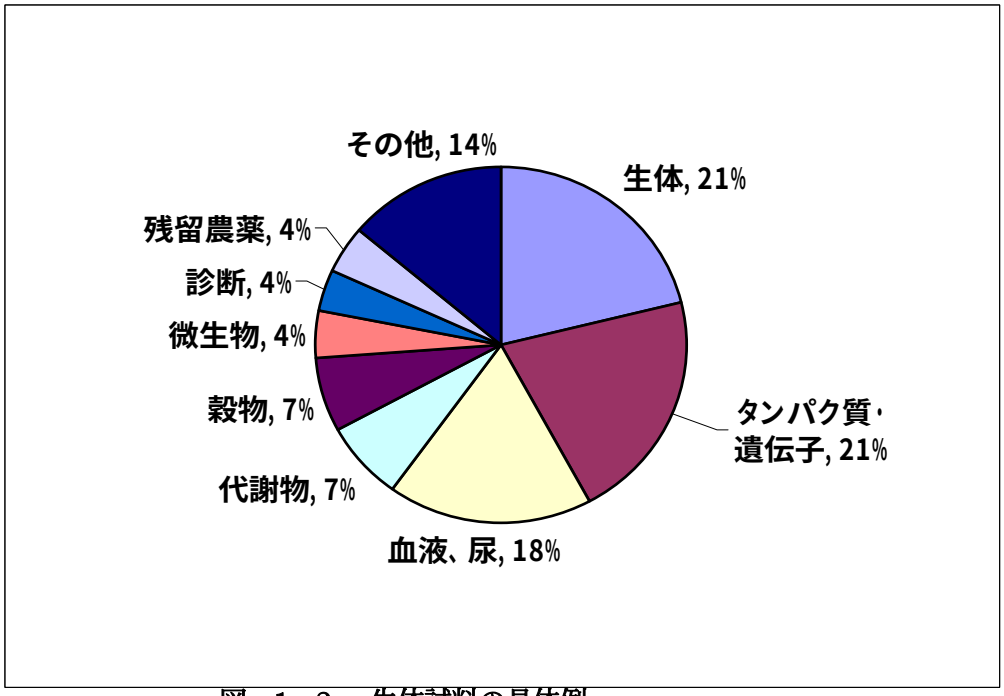


図　1－2c　生体試料の具体例

⑥医薬・食品材料の具体例では、回答数 22 に対し 13 種の物質が挙げられた。

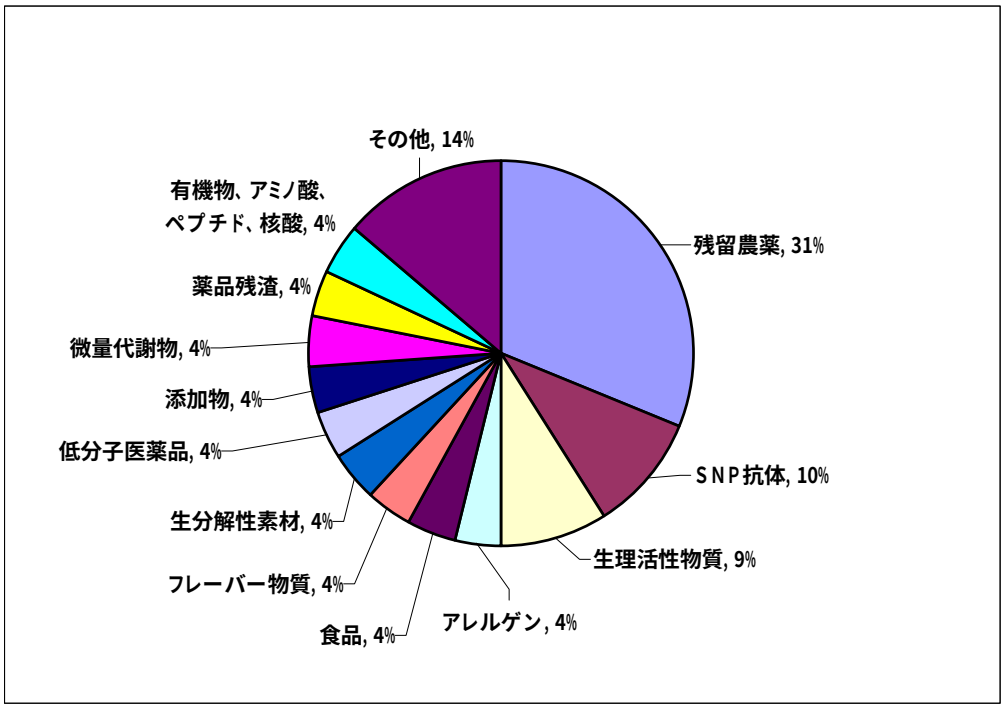


図　1－2d　医薬・食品材料の具体例

⑦環境試料の具体例として掲げられた物質の内容内訳と、その比率を以下に示した。

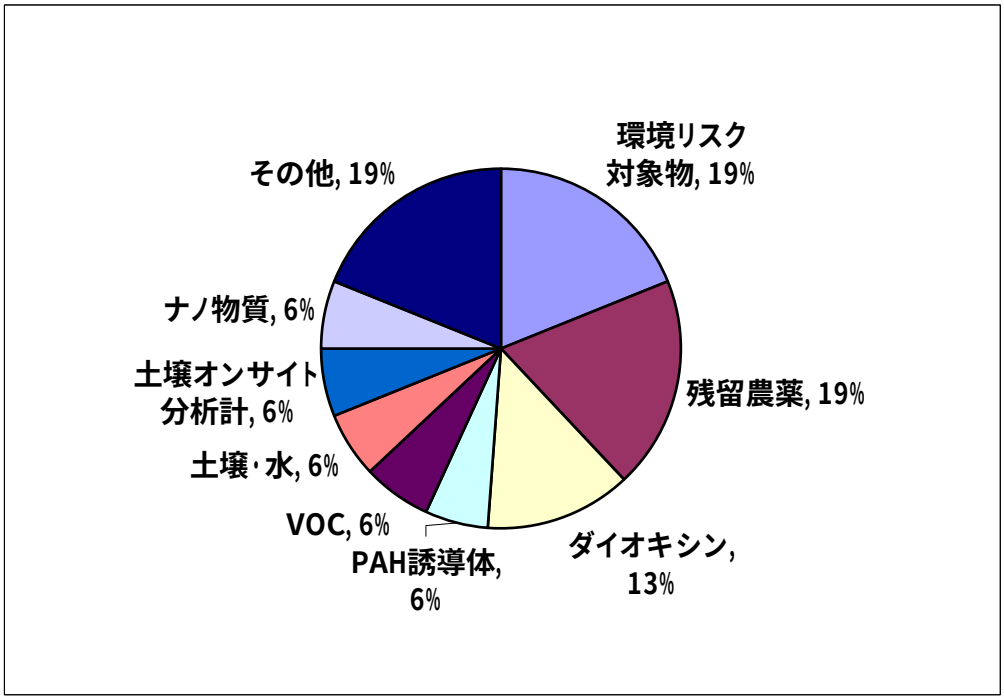


図　1－2e　環境試料の具体例

⑧エネルギー資源の具体例の回答は 8 例であった。

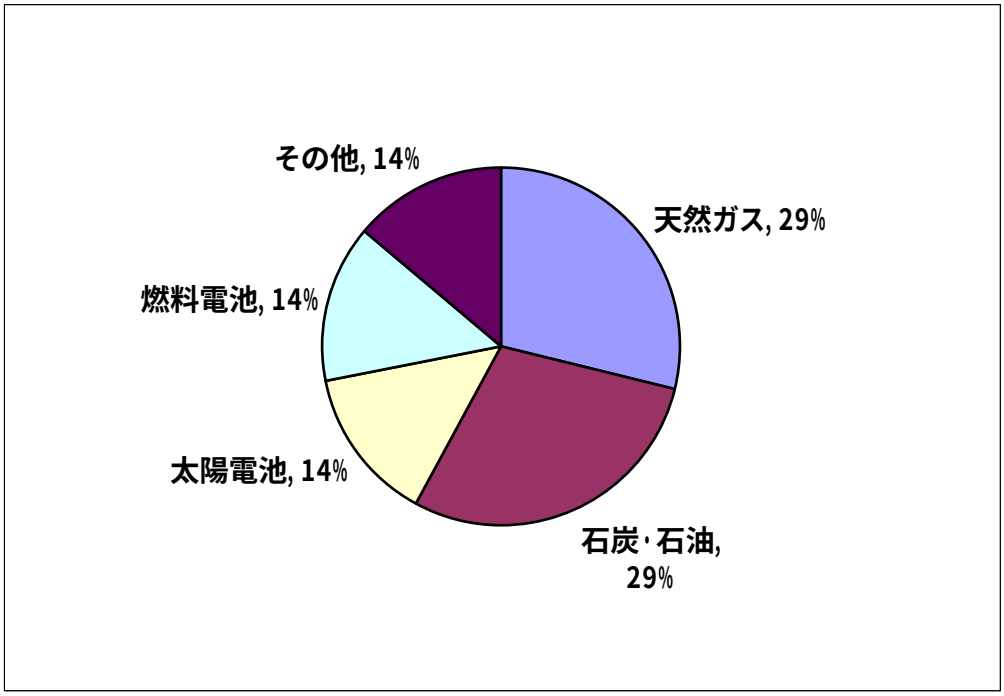


図　1－2f　エネルギー資源の具体例

⑨その他の具体例として掲げられたのは、錯体、土壌、爆発物の 3 種であった。

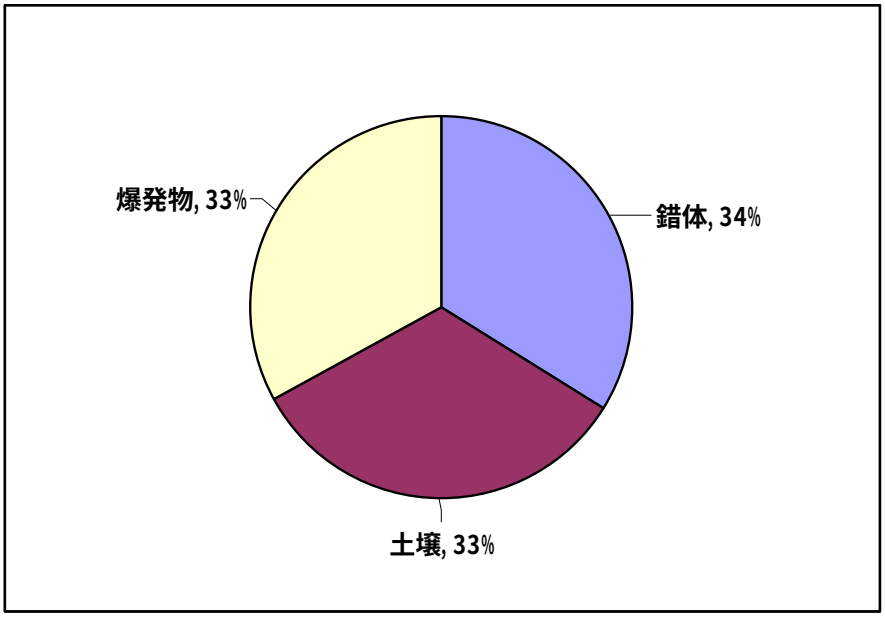


図　1－2g　その他の具体例

３）分析目的

想定される分野、対象において具体的な分析目的（例えば局所の元素・分子の分布、溶液中の極微量元素など）があれば、お書きください。

想定される分野、対象での、具体的な分析目的について記述する設問では、計 126 の回答を得た。ここで以上の内容を、生体、極微量、局所、構造、物性、機能性、均一性、前処理の 8 通りに分け、その比率を見たものが図 1－3a である。

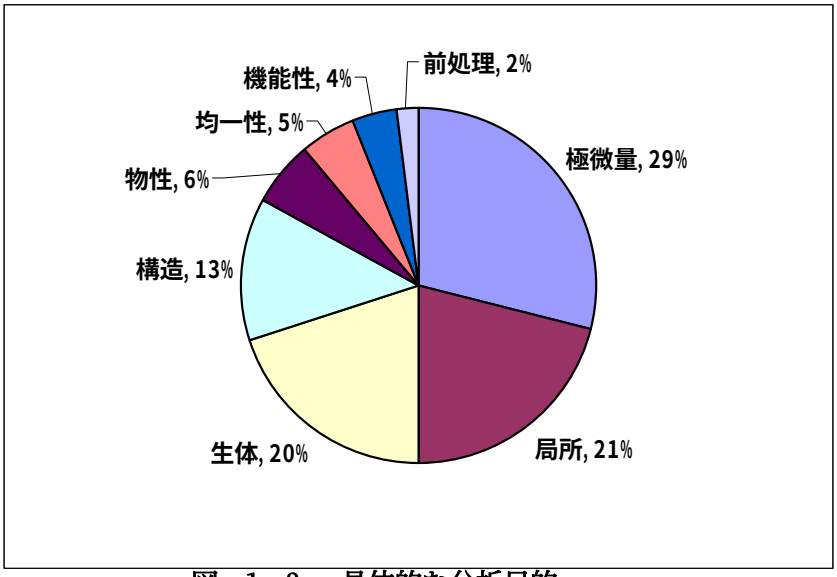


図　1－3a　具体的な分析目的

過半数を占める「極微量」あるいは「局所」の内容を見ると、「生体」に係わるものが 19 件見られ、その内訳は図Ⅲ1－3b のようであった。

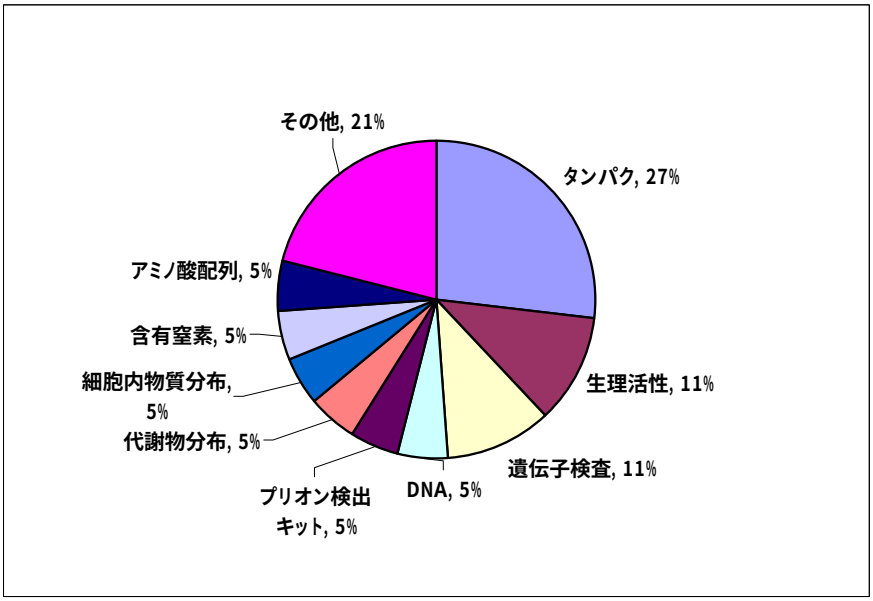


図　１－3b　生体物質にかかわる具体的な分析目的

１－２　本調査の対象とする要素に対する課題

１）３つの要素に対する課題

回答者は 205 名であり、課題があるとして挙げた要素の合計は、377 件（複数回答）であった。　これらの内、“ サンプリング・前処理 ” が最も多く、次いで “ センシング及び検出技術 ” であった。

表　１－２　　課題（ニーズ）があると考える要素（件数）

サンプリング・前処理	センシング及び検出技術	データ処理	システム化技術	合計
137	114	76	50	377

回答者 205 名が、課題として挙げたそれぞれの要素の割合(%)を、図１－４ に示す。回答者 205 名の内、66.8 %が “ サンプリング・前処理 ” を挙げている。

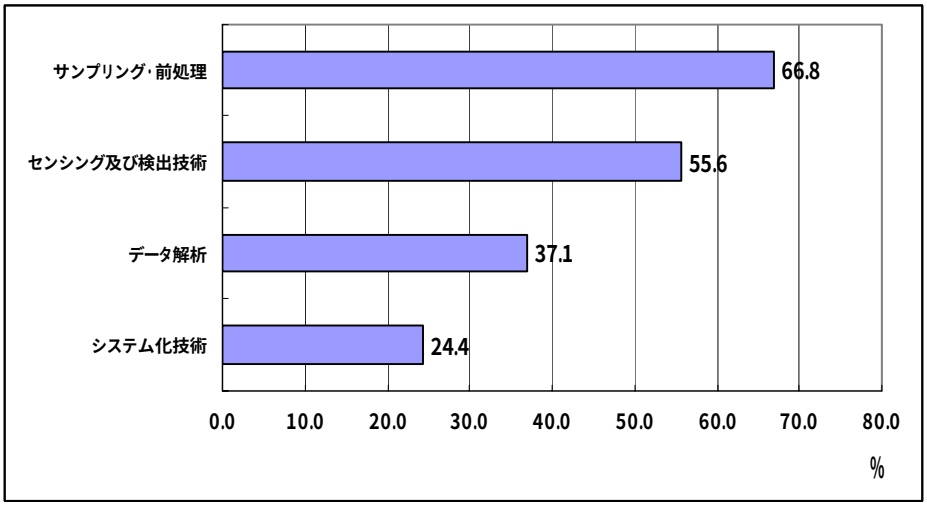


図　１－４　課題（ニーズ）があると考える要素

具体的な内容を記入した回答者は、前回答者 180 名のうち 175 名であり、大部分の人が記入したことになる。

２）サンプリング・前処理の課題

課題（ニーズ）があると回答した 137 名の内 125 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート II-2（別表 1）の “ 分析装置の問題点 ” に関連した内容を抽出し、

①試料／試薬量が多い　→　微量化　、②分析時間が長い　→　迅速化

③分析処理能力　→　処理能力向上　、④感度　→　高感度化

⑤再現性　→　再現性　、⑥コスト　→　コスト　、⑦操作性　→　操作性

のように分類した。その結果を、表１－３に示す。

表１－３　“サンプリング・前処理”において“分析装置の問題点“に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
19	19	1	0	11	7	28

“操作性”の向上に対するニーズが最も多く、次に“微量化”、“迅速化”が挙げられた。“微量化”には、処理する試料のマイクロ化に伴う微小（微少）試料のサンプリングに関する内容も含まれており、また“再現性”の向上には、繰り返し再現性の他に、装置間差・個人差がないことなども含む。

125 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図１－５a に示す。回答者 125 名の内、22.4 %が“操作性”の向上を望んでいる。

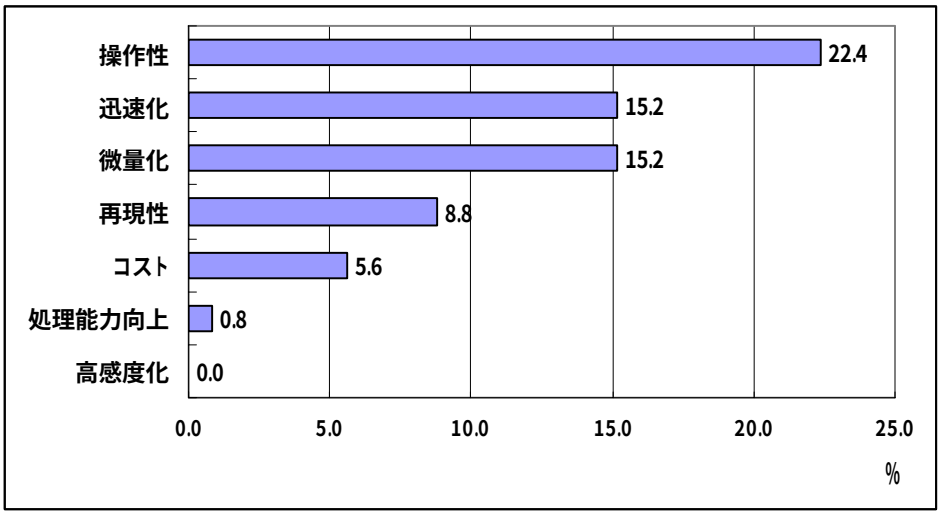


図　１－５a　“サンプリング・前処理”において別表１に関連した課題（ニーズ）

次に 125 名が“サンプリング・前処理”に関して挙げた全て(165 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）を抽出した。その結果(%)を、図１－５b に示す。

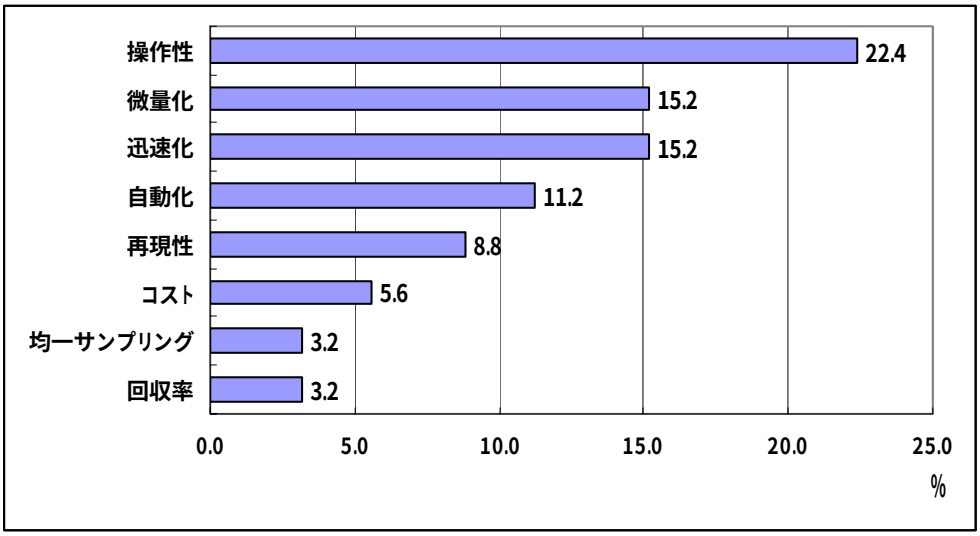


図　１－５b　“ サンプリング・前処理 ” において挙げられた主な課題（ニーズ）

“ 操作性 ”(22.4 %)、“ 迅速化 ”(15.2 %)などとも関連した、一連の操作の更なる “ 自動化 ” を 125 名の内 11.2 %が挙げた。また、微量化とともに必要となる“ 試料を均一にサンプリング ”(3.2 %)できる方法も望まれている。その他、個別の要求として “ セラミックス複合体の表面薄片化 ”、“ 有機薄膜の精密斜め切削法 ”、“ TEM 試料作成 ”、“ アトムプローブの試料作成 ” が挙げられた。

３）センシング及び検出技術

課題（ニーズ）があると回答した 114 名の内 99 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート設問 II-2（別表 1）の “ 分析装置の問題点 ” に関連した内容を抽出し分類した。その結果を、表１－４に示す。

表１－４　“ センシング及び検出技術 ” において “ 分析装置の問題点 “ に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
14	7	2	42	8	3	1

“ 高感度化 ” に対するニーズが最も多い。“ 微量化 ” には “ サンプリング・前処理 ” と同様、微量試料の検出、微小領域の検出が含まれる。

99 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図１－６a に示す。回答者 99 名の内、42.4 %が “ 高感度化 ” を望んでいる。

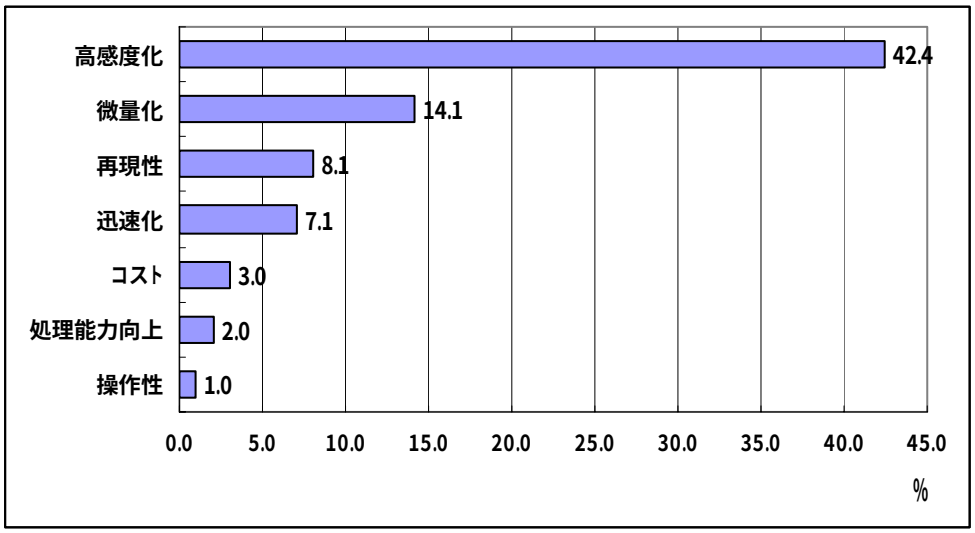


図１－６ａ　“ センシング及び検出技術 ” において別表１に関連した課題（ニーズ）

次に 99 名が “ センシング及び検出技術 ” に関して挙げた全て(143 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）抽出した。その結果(%)を、図１－６ｂ に示す。

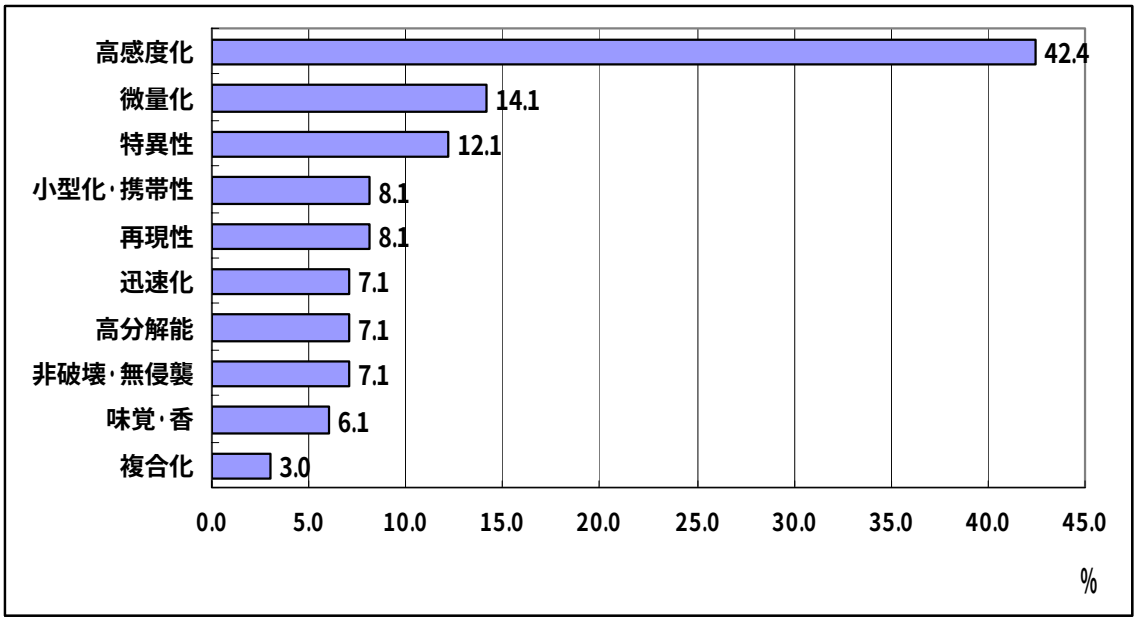


図１－６ｂ　“ センシング及び検出技術 ” において挙げられた主な課題（ニーズ）

“ 高感度化 ”(42.4 %)、“ 微量化 ”(14.1 %)の他に、目的成分に特異的な検出法（“ 特異性 ”）を 99 名の内 12.1 %が挙げた。また、“ 小型化 ” により “ 携帯性 ” を良くすること(8.1 %)、目

的成分のより精密な検出法（“ 高分解能 ”）(7.1 %)、“ 無侵襲・非破壊 ” 検出(7.1 %)も挙げられた。

４）データ解析

課題（ニーズ）があると回答した 76 名の内 65 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート II-2（別表 1）の“ 分析装置の問題点 ”に従って内容を抽出し分類した。その結果を、表１－５に示す。

表１－５　“ センシング及び検出技術 ” において “ 分析装置の問題点 “ に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
0	0	4	2	5	0	11

“ 操作性 ” の向上に対するニーズが最も多い。

65 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図１－７3a に示す。“ 操作性 ” に対する要求は、16.9 % になる。

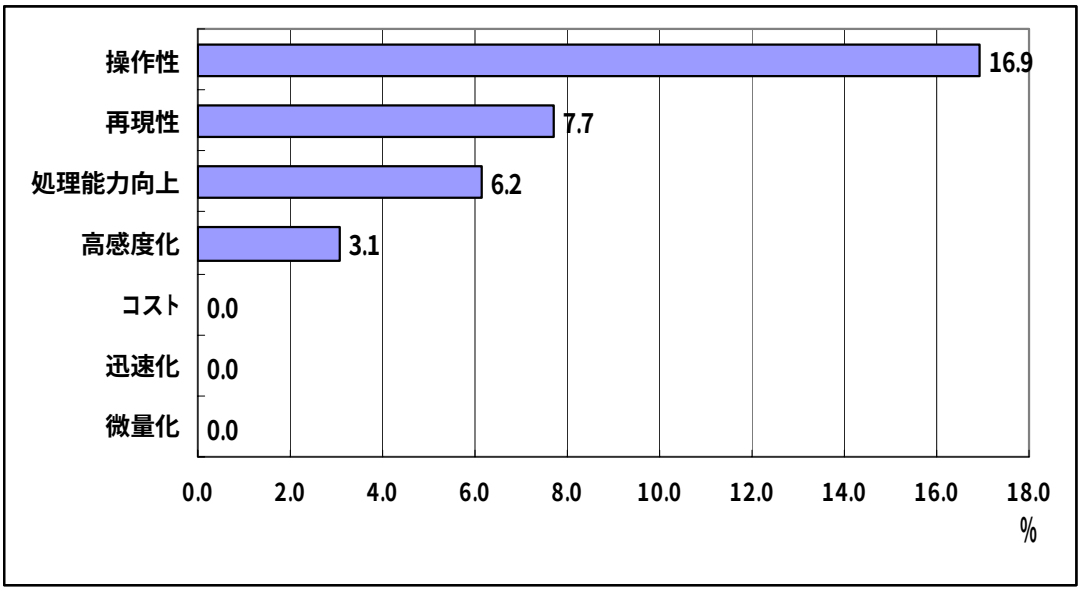


図１－７a　“ データ処理 ” において別表１に関連した課題（ニーズ）

次に 65 名が“ データ処理 ”に関して挙げた全て(73 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）を抽出した。その結果(%)を、図１－７b に示す。

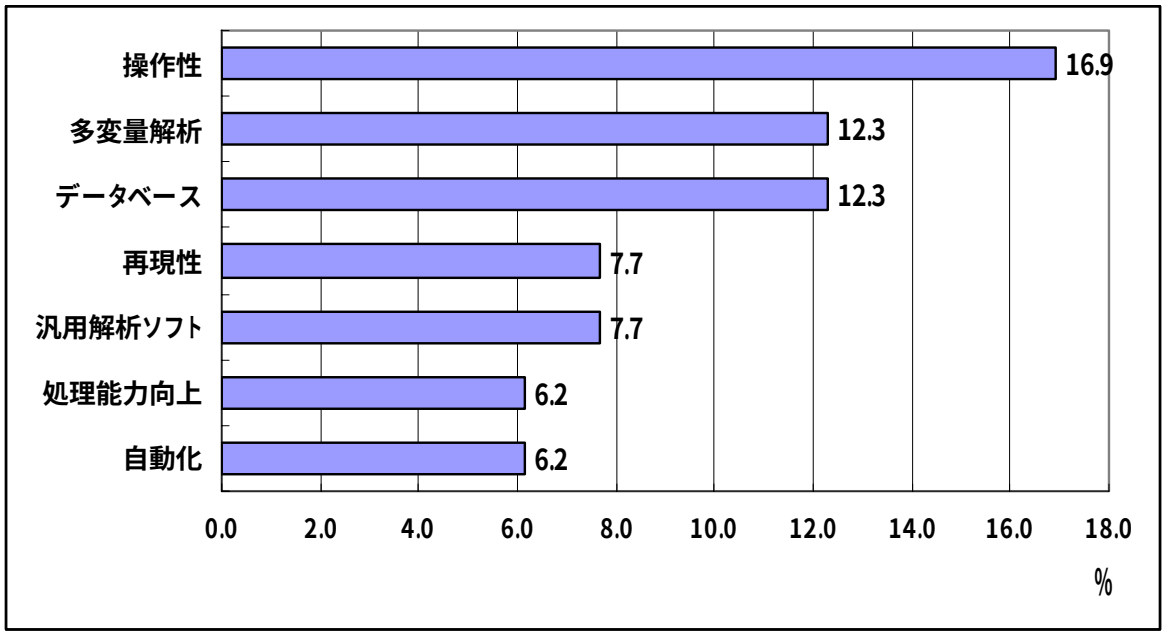


図１－７b　“ データ処理 ”において挙げられた主な課題（ニーズ）

65 名の内それぞれ 12.3 %の人が、異なった複数機器からの情報処理(“ 多変量解析 ”)(12.3%)及び“ データベース ”(12.3%)の充実を挙げた。その他、“ 再現性 ”(7.7 %)、汎用ＰＣで解析できること(“ 汎用解析ソフト ”)(7.7 %)、“ 処理能力向上 ”(6.2 %)、“ 自動化 ”(6.2 %)が挙げられた。

５）システム化技術

課題（ニーズ）があると回答した 50 名の内 43 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート II-2（別表 1）の“ 分析装置の問題点 ”に従って内容を抽出し分類した。その結果を、表１－６に示す。

表１－６　“ システム化技術 ”において“ 分析装置の問題点 “ に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
2	3	0	0	3	0	5

“ 操作性 ”の向上に対するニーズが最も多く、次に“ 迅速化 ”、“ 再現性 ”などに対する要求があった。

43 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図１－８a に示す。回答者 43 名の内、11.6 %が“ 操作性 ”の向上を望んでいる。

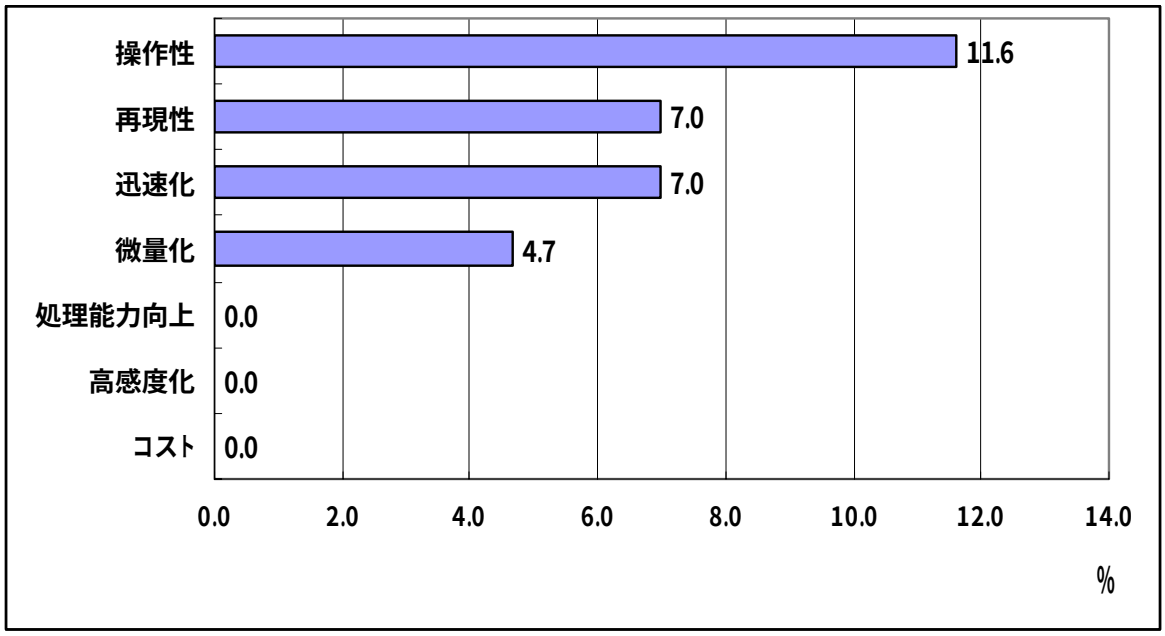


図１－８a　“ システム化技術 ”において別表１に関連した課題（ニーズ）

次に 43 名が“ システム化技術 ”に関して挙げた全て(49 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）を抽出した。その結果を、図１－８b に示す。

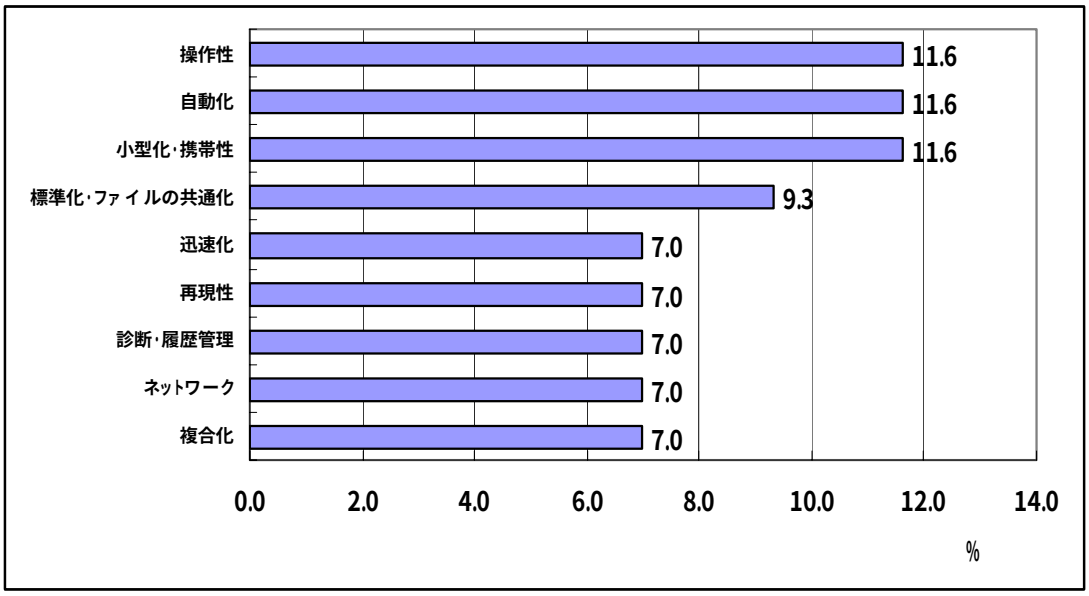


図１－８b　“ システム化技術 ”において挙げられた主な課題（ニーズ）

43 名の内それぞれ 11.6 %の人が“ 操作性 ”の向上(11.6%)、“ 自動化 ”(11.6%)、“ 小型化・携帯性 ”(11.6%)を挙げている。その他、データの規格統一（“ 標準化 “ ）(9.3 %)、” 診断・履歴管理 ”(7.0 %)、多機種の統括管理（“ ネットワーク “ ）(7.0 %)などが挙げられた。

６）設問Ⅳ－2　これらの要素を考えた場合に、あなたは、どの様な要素技術が大切と考えますか。また、具体的要素技術をお書き下さい。（重複回答）

回答総数 255 件、最も多かったのは、サンプリング・前処理 101 件（40%）、次いでセンシング及び検出技術 75 件(29%)、データ解析 45 件（18%）、システム化技術 29 件（11%）の順であった。

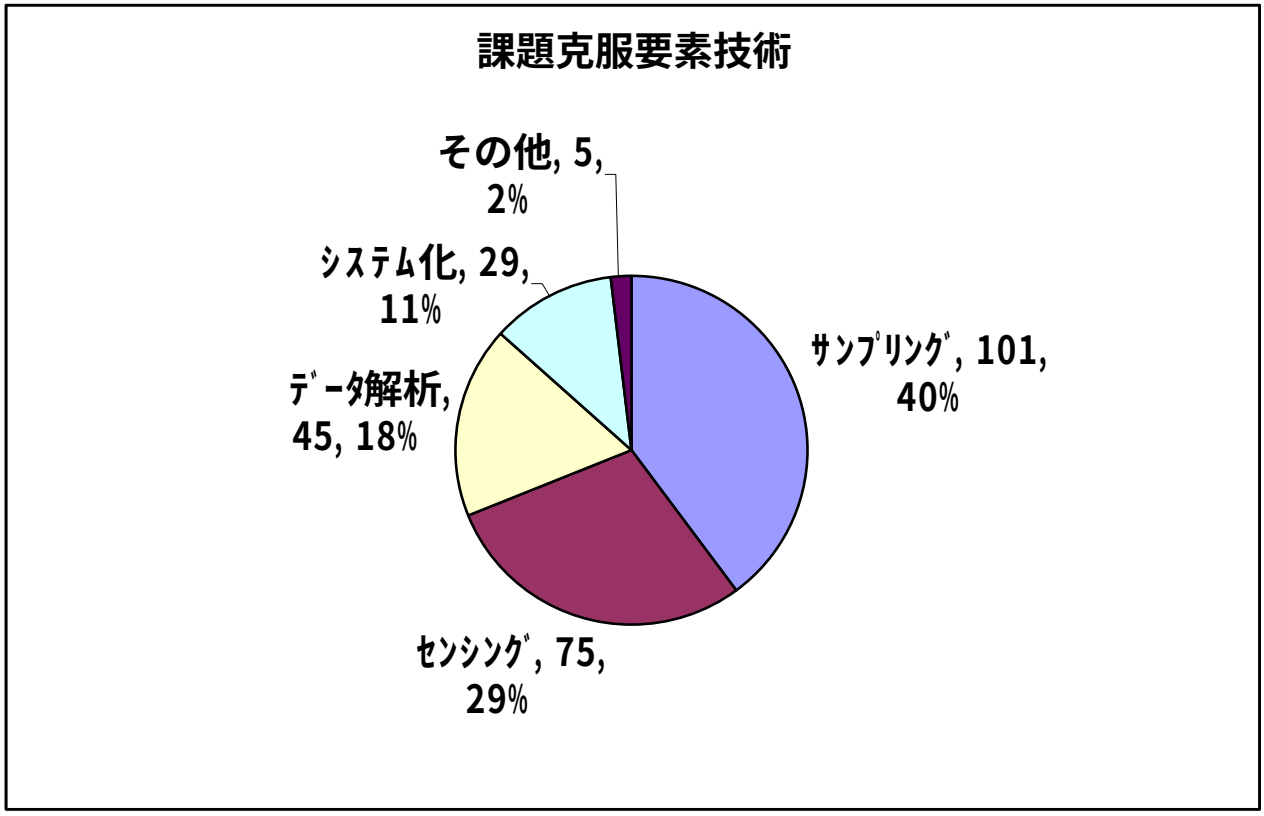


図　１－９　課題克服要素技術

①サンプリング・前処理（重複読み取り）

サンプリング・前処理選択を選択した 101 件の中でコメントのあったデータ総数 86 件（重複読み取り）の内で、処理能力向上 23 件(27%)が最も多く、高感度化 14 件(16%)、微量化 13 件（15%）、操作性 10 件（12%）の順であった。

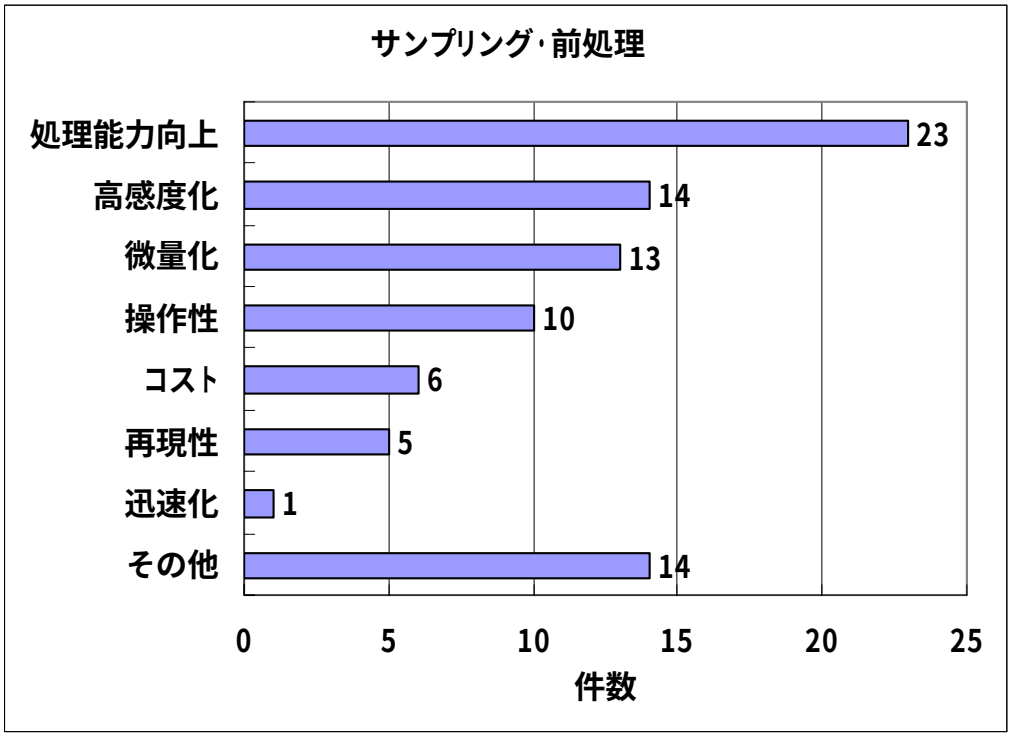


図　１－１０　サンプリング・前処理

②センシング及び検出技術（重複読み取り）

センシング及び検出技術を選択した 75 件の中でコメントのあったデータ総数 59 件（重複読み取り）の内で、センシング関連だけに高感度化 21 件(27%)が最も多く、処理能力向上７件(12%)、微量化６件（10%)、迅速化３件（５%)、操作性３件(５%)の順であった。

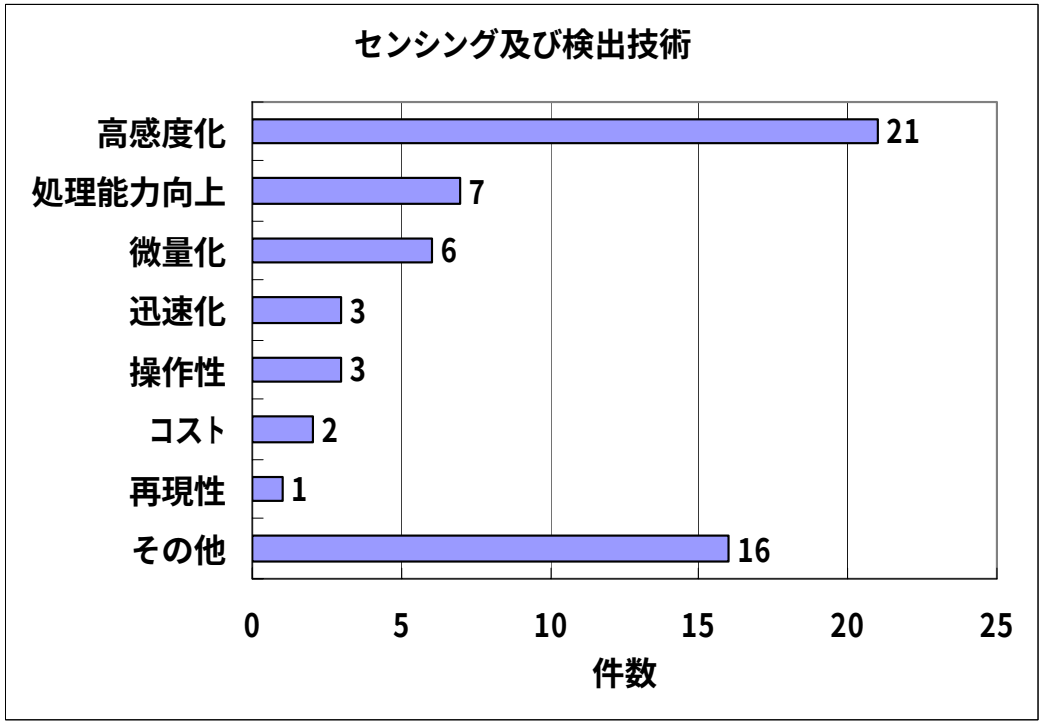


図１－１１　センシング及び検出技術

③データ解析(重複読み取り)

データ解析を選択した 45 件の中でコメントのあったデータ総数 36 件（重複読み取り）の内で、データ解析関連だけにソフト （多変量解析法等)14 件(39%)と最も多く、共通化･標準化 9 件(25%)、自動化 3 件（8%)、評価技術 3 件（8%)、高速化 1 件（3%)、操作性 1 件（３%）の順であった。

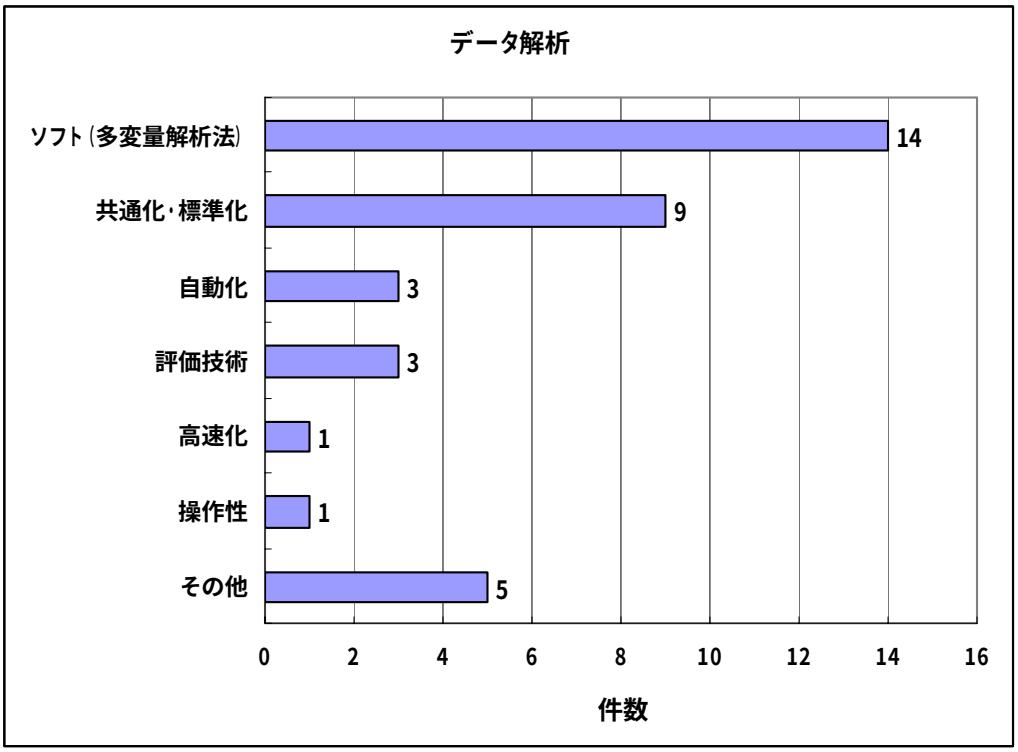


図１－１２　データ解析

④システム化技術（重複読み取り）

システム化技術を選択した 29 件の中でコメントのあったデータ総数 23 件（重複読み取り）の内で、システム化関連だけに自動化が 5 件(22%)と最も多く、ライブラリ・ＤＢ４件(17%)、共通化・標準化 4 件(17%)、ソスト、操作性、省エネ各１件（4.3%）の順であった。

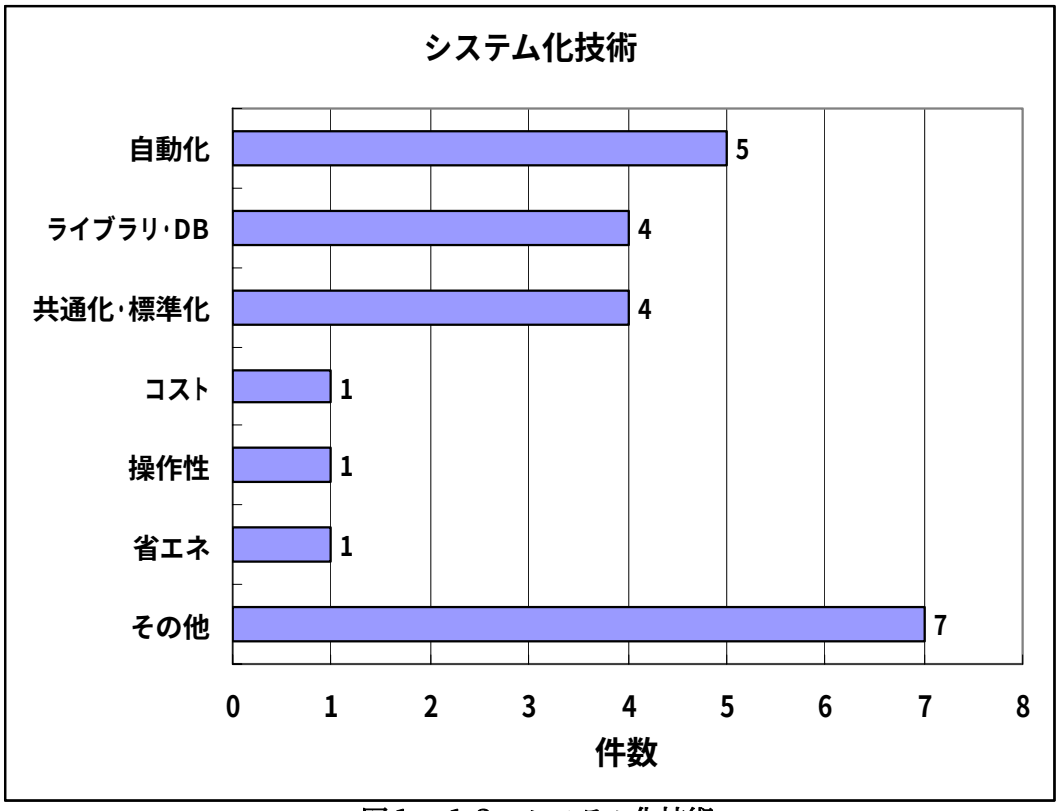


図１－１３　システム化技術

１－３　まとめ

次世代計測･分析システムに要求される性能･機能についてアンケート調査にみるように対象とする分野･物質は多岐に及んでいる。

これから分析の対象となる分野では物質･ナノテクが一番多く続いて環境資源、食品･農業、創薬と続いている。最大の物質・ナノテクでも全体の占める割合は２５%強であり多岐に及んでいることがわかる。

分析対象として分野ではなく物質・材料面からみると多いほうから工業材料、生体試料、医薬・食品材料となり、グローバル化した世界で我が国の強みを示す必要のあるものばかりである。これらの対象となる物質・材料の分析目的については極微量分析、局所分析への要求が大きい。

次に、今回の調査対象して要素技術、前処理技術、データ解析技術、分子認識技術（センシング）について、解決すべき課題が多いのは前処理技術であり、続いてセンシング技術、データ処理技術となった。前処理技術では処理能力向上、高感度化、微量化の順に要望が強く、センシングについては高感度化、処理能力向上、微量化が、データ解析では多変量解析に続いて共通化、標準化に対する要望が強かった。

第２章　次世代計測・分析システムに必要となる技術の現状

第１章で次世代計測・分析システムに要求される性能・機能についての調査結果を記した。本章では、これらの要求性能･要求機能を具現化する技術の現状について、科学技術文献調査、インターネットによる技術調査、科学系雑誌調査などから関連する資料を収集し、サンプリング技術、前処理技術、センシング技術、データ解析に分けて取りまとめた。

調査対象の化学技術文献については、本委員会構成委員から各々専門分野の文献をリストアップしてもらった。更に、JST の科学技術情報システム JOIS を利用して、文献検索も行った。検索には、想定される科学用語とアンケートから出てきた用語をキーワードとした。これらを以下に示す。

サンプリングに関するキーワード；自動化、微量、微小、迅速、高速、精密、高精度、無侵襲、局在化をサンプリングと“ AND ”を取った。

前処理に関するキーワード；非破壊、迅速、高速、固相抽出、超臨界抽出を前処理と“ AND を取った。

センシング；におい、味、鮮度、爆発物、細菌、麻薬、センサー、テラヘルツ、イムノアッセイ、免疫センサー、ハイスループット

データ解析；高速化、三次元、３D、ネットワーク、データ検索、汎用解析ソフト、多変量解析、標準化、統合ソフト、データベース、応力解析、マッピング、ノイズ消去法、マクロ化、マイニング、パターン認識、パターンマッチング、フィッテングをデータ解析と“ AND ”をとった。

これらの検索結果と分析に関するキーワード（超高感度分析、超微量分析、超微量計測、近接場分光、エバネッセント波、μTAS、プロテインチップ、バイオチップ、超微量計測、超高速分析、超高速計測、一分子認識、一分子計測、イメージング、in-situ, in-vivo、in-vitro）を“ AND ”をとった。

これらのキーワードには、絞り込みが必要と思われるものもあるが、ノイズを含んで幅広く検索し、抄録を見て更に選択した。

一方、蛍光トモグラフィー、STED などは単独のキーワード検索をした。

これらの中から絞り込んだ検索結果を巻末に文献リストとして添付した。

調査した結果を以下に述べる。

２－１　サンプリング技術の現状と動向

１）サンプリング

試料と検出方法の多様化に伴い、サンプリング方法も多様化してきた。これまでの分析では、試料は均質あるいはそれに近い性状であるとされていた。従って、均質性に問題がある試料については、粉砕・縮分などの操作を経て均質試料としていた。樹脂などのように粉砕が困難な試料は凍結粉砕などが採用されてきた。生体試料やナノテク材料については、このような前提は適用できなく、測定目的、測定対象に応じたサンプリング方法が必要となる。一例として、糖鎖のサンプリング方法について述べる。

生体内に見出だされる糖鎖は、蛋白質や脂質に結合して存在する。従って、糖鎖の分析・解析においては、生体試料から糖鎖の切り出しが必要である。糖鎖の結合状況ごとに代表的な切り出し法を表２－１に示す。

表２－**1**　結合糖鎖の切り出し方法

	N-結合型糖鎖	O-結合型糖鎖	糖脂質	プロテオグリカン糖鎖
ﾋﾄﾞﾗｼﾞﾝ分解法	○	○		
ｸﾞﾘｺﾍﾟﾌﾟﾁﾀﾞｰｾﾞ A 法	○			
N-ｸﾞﾘｶﾅｰｾﾞ法	○			
ｴﾝﾄﾞｸﾞﾘｺｾﾗﾐﾀﾞｰｾﾞ法			○	
ｽﾌｨﾝｺﾞﾘﾋﾟﾄﾞｾﾗﾐﾄﾞ法			○	
ｾﾙﾗｰｾﾞ法				○

（出典；ぶんせき，2005(9), p504）

動物・植物細胞や海洋プランクトンなどの単一サンプルの散乱光や蛍光強度を解析し、目的の単一サンプルを取り出す装置をセルソーターと呼ぶ。サンプルを分取せず解析だけを目的とした装置は flow cytometry (FCM)とよび、分取する装置を fluorescence-activated cell sorting (FACS)とよんで区別するが、混同して用いられるこ

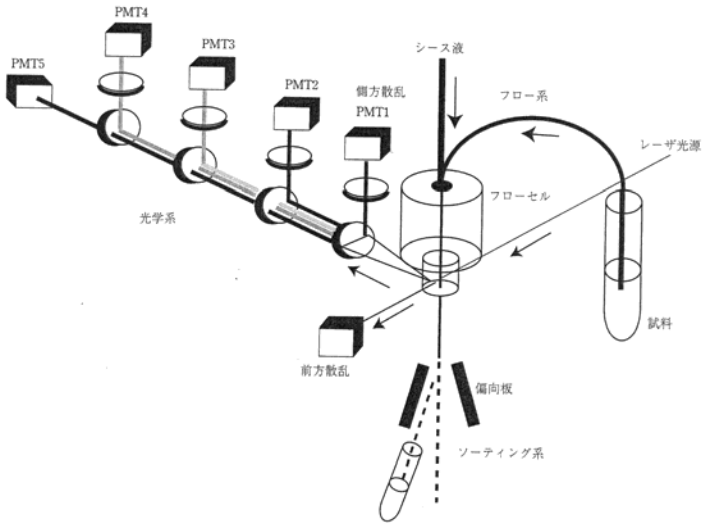


図２－１　FACS の原理図

（出典；先端の分析法　2004 ㈱ｴﾇﾃｨｴｽ）

とが多い。

FACS は図２－１に示すように、フロー系、光学系、ソーティング系の３システムが協調的に動作して細胞分取を行う。実際の細胞分取においては、分取速度と細胞の純度と回収率との間には密接な関係があり、全てを同時に満たすことは原理的に不可能なため、目的に応じて何を優先させるか選択する必要がある。

２）試料導入

生体高分子のように貴重で量的にも制限がある試料の取扱いや分析計の感度向上に伴って、試料導入量が微小化している。例えば、サンプル 1nL からの液液抽出や、サイクリックボルタンメトリーにおいて 150pL を注入して測定した報告がある。

GC への試料注入はマイクロシリンジが一般的であり、キャピラリーGC では導入できる試料量が小さいためにスプリット法を用い、試料を気化後、その一部を GC カラムへ導入することが多い。しかし、この方法では試料成分相互のディスクリミネーション（組成変化や不均一なスプリット）などが発生することもあり、試料組成を代表する注入が損なわれる場合がある。スプリット方法を用いることなく微小液滴を正確に吐出する方法として、ピエゾ素子を用いたインクジェットデバイスが注目され、μTAS（Micro Total Analytical System ）や DNA マイクロアレイでの試料配置、HPLC の溶離液を電気泳動へ導入するシステムなどに応用されている。インクジェットデバイスはシリコン基板表面にプラズマエッチングにより微小な溝（幅 78μm×深さ 38μm）を形成し、パイレックスガラスを陽極接合し、ガラス表面に ITO 膜を形成して負極となし、ガラス表面にピエゾ素子を貼り付けてその表面に金薄膜を形成して正極とした。図２－２に概略図を示す。

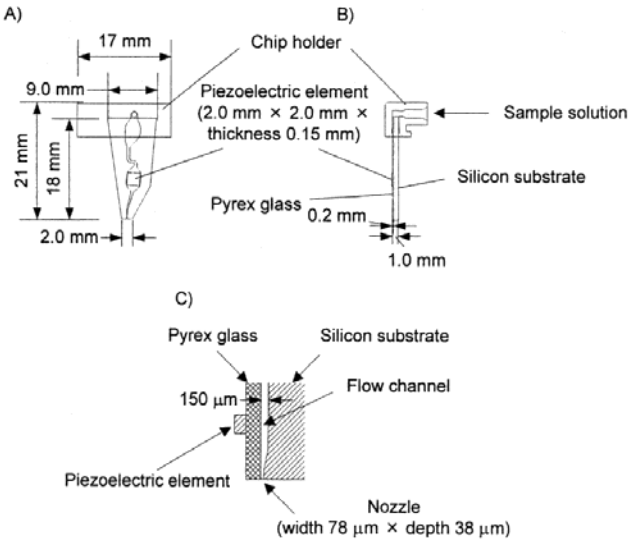


図２－２　インクジェットデバイスを用いた微少量注入システム

(出典；分析化学 54(6), p533 (2005))

図中、　A）は正面図、B）は断面図、C)はチップ先端の拡大図である。

水性インクを用いた場合、本デバイスの吐出量は１滴あたり 300pL となる。注入の精度に関しては、注入量が nL レベルでも、測定した GC のピーク面積の RSD は約１％であり、良好な再

現性と言える。

μTAS においては、試料導入と導入後の送液が一体で実現するので、試料導入は微小流量ポンプを用いた方法、電気浸透流を利用した方法が一般的である。それに対して、マイクロチップ電気泳動法において、圧力負荷法によって試料導入を検討した報告があった。さらに、圧力負荷をチップ基板である PDMS（poly-dimethylsiloxane）のガス吸収特性を利用して、ポンプレスで実施する報告もある。従来法の欠点であるサンプリング後にリザーバにサンプルが残ることを回避でき、DNA や蛋白質解析などに対しては優れた方法といえる。

固体試料の場合、溶解後にその液の一部を分取して注入する方法が一般的に行われているが溶解しないで直接 ICP-MS へ試料導入する方法として、レーザアブレーション法がある。この方法では溶解という操作を必要とせず、固体試料にレーザ光を照射して試料構成元素を掘削あるいは蒸発気化により取り出し、直接プラズマ源に導入するので、ICP-MS の特徴である “ 分析の迅速性 ”を引き出す試料導入法である。レーザ光を絞ることにより局所分析も可能であり、現在、16～20μm まで絞り込んだ測定が報告されている。この方法における重要なポイントは、試料中の化学組成とアブレーションによって飛び出してくるエアロゾルの化学組成が元素の揮発性の違いに依存して一致しない点である。この課題を改善するために、active focus 法（レーザの焦点を常に掘切面に合わせ、レーザ密度低下によるディスクリミネーションを抑制する方法）や、chemically assisted laser ablation 法（キャリアガスにフレオンガスを混合し、レーザ照射で発生するフッ素が難揮発性元素と反応して揮発性のフッ化物としてディスクリミネーションを抑制する方法）などが検討されている。

更に、生成する粒子径のばらつきが感度に影響を与えるため、レーザの波長、照射密度、アブレーションセル内のガス化環境などを最適化する必要があり、ダブルパルスレーザ（１度目は試料のアブレート用、２度目が粒子の細分解用）の使用を提案している。

発生ガスのサンプリングについては、スキマーインターフェイスを用いて直接質量分析装置に導入する方法が報告されている。図２－４にスキマーインターフェイス接続の EGA-MS 装置、図２－３にスキマーインターフェイスの原理図を示す。この方法では一段目のオリフィスを通過したガスが減圧下で、質量が小さく拡散速度の大きい分子がより多く排気され、質量が大きく拡散係数の小さい分子が濃縮され、質量分析計へ導入される。

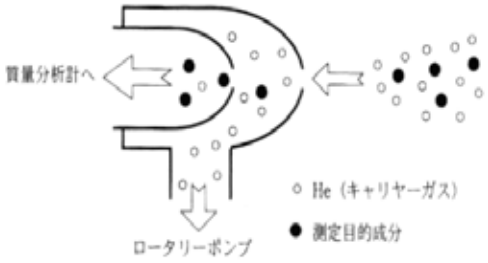


図２－３　スキマーインターフェイス原理

（出典：ぶんせき　2005, No.9 p516 ）

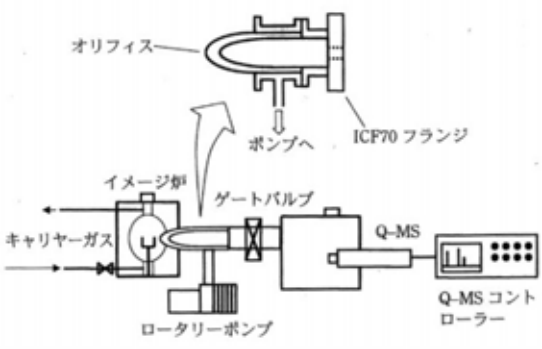


図２－４

スキマーインターフェイス接続の EGA-MS 装置

（出典：ぶんせき　2005, No.9 p516 ）

２－２　前処理技術の現状と動向

１）分離技術

これまでに、GC、HPLC、GPC、IC 用に多くの分離材が開発され市販されているので、一般的なカラム分離については省略する。

電気泳動（ゲル電気泳動、二次元電気泳動、キャピラリー電気泳動）は DNA や蛋白質などの生体高分子の分離に優れた性能を持ち、現在では不可欠の分離法である。目的に応じて SDS ゲル電気泳動や密度勾配ゲル電気泳動、等電点電気泳動と SDS ゲル電気泳動を組み合わせた二次元電気泳動などが選択されている。

泳動した蛋白質などの生体高分子の染色法には銀染色やクマーシーブリリアントブルーなどの染色法が確立されており、充分に実用化されている。

しかしながら、実験操作によっては、泳動パターンと染色状態が異なるために正確なデータが取れないことがある。この欠点を解決するために、蛍光標識と二次元電気泳動を組み合わせた 2D-DIGE 法が開発されている。この方法では、比較する試料を分子量・電荷が等しく蛍光波長が異なる色素で標識する。

40kbp 以上の DNA 分離にはゲル電気泳動は必ずしも有効でなく、パルスフィールドゲル電気泳動法が用いられているが、新たに誘起泳動法が開発された。この方法は、不均一な電場内に存在する微粒子に誘起された双極子と電場との相互作用を駆動力とする泳動であり、双曲線形のマイクロ四重極電極を用いて泳動する。この方法を用いると、40kbp 以上の DNA でも優れた分離性能を示す。

蛋白質の細胞あたりのコピー数には数万倍の違いがあり、二次元電気泳動で全てを網羅することは困難であり、その場合には、二次元 LC（陽イオン交換カラムと逆相カラム）による分離が用いられている。

糖鎖の分離においても電気泳動は優れた分離法であり、ポリアクリルアミドゲルでの分離やキャピラリー電気泳動も多用されている。

キャピラリー電気泳動をマイクロチャンネルで実施するマイクロチップ電気泳動（MCE）については、流れ分析における前処理の項で述べる。

２）抽出技術

抽出は被測定成分をマトリックスや共存成分から分離するのに使われる重要な前処理方法であり、溶媒抽出（液―液抽出、固―液抽出、ガス抽出）や固相抽出、超臨界抽出などが目的に応じて使われてきた。しかしながら、近年、分析においても試薬使用量の削減や環境への排出防止、抽出の迅速化など観点から見直し・改善が検討されており、溶媒抽出においてもソックスレー抽出に変わる方法として、高速溶媒抽出法や高速流下抽出法が提案されている。
他方、溶媒抽出における選択性の向上を目指した報告もあり、以下に一例を示す。

自己組織化イオノフォア：グアノシンがお互いに水素結合して生じる４量体は自己組織化イオノフォアといわれ、イオン選択性に優れているクラウンエーテルなどの合成イオノフォアの代替品として溶媒抽出に有効である。$^{226}Ra^{+2}$を高い選択性で簡単に抽出した報告がある。

Water pool：生体高分子は本来水溶性であり有機溶媒には殆ど溶けない。また、溶媒和がわずかに変化しただけでも、その活性を不可逆的に喪失してしまう。生体高分子の活性を損なうことなく有機溶媒で抽出する方法が報告されている。その方法は、特定の有機溶媒と界面活性剤との組み合わせにおいて、逆ミセル（W/O エマルジョン）が有機溶媒中に生じる。この中心には Water pool という微小水滴があり、その大きさは界面活性剤の種類や濃度によって nm～μm の範囲で変化する。 DNA（6,500kDa）をこの Water pool の中に閉じ込め抽出している。抽出された DNA はブタノールと塩化ナトリウムを含む水溶液で逆抽出された。
抽出に伴う DNA の構造変化を円二色性（CD）によって調べ、逆ミセル中ではわずかな構造変化が見られたが、逆抽出した水溶液では元に戻っている。

一方、環境試料やバイオ関連試料においては、溶媒抽出から固相抽出（主として固相マイクロ抽出 SPME）への切り替えが進んでいる。SPME は、省溶媒化、省力化、マイクロ化、ハイスループット化などを指向したものであり、有機溶媒を殆ど使用せず、迅速・簡便にサンプリング・目的成分の抽出と濃縮・クロマトグラフへの導入までを自動化することが可能である。SPME の方法としては、溶融シリカファイバー抽出,インチューブ抽出、ウエルプレート抽出、

膜抽出、マイクロシリンジのニードル内部に抽出剤を固定化あるいは充填した抽出法などがあり、以下に示す広い分野で使用されている。

環境分野　　；　大気、飲料水、排水、井戸水、土壌、汚泥、処理場浸出水など

化学・化粧品　；　化学反応液、洗剤、香水、界面活性剤など

医薬、臨床、科学捜査　；　医薬品、血液、尿、土壌、毛髪、胃液、燃焼残渣など

インチューブ SPME による抽出・脱離フローを図２－５に示す。

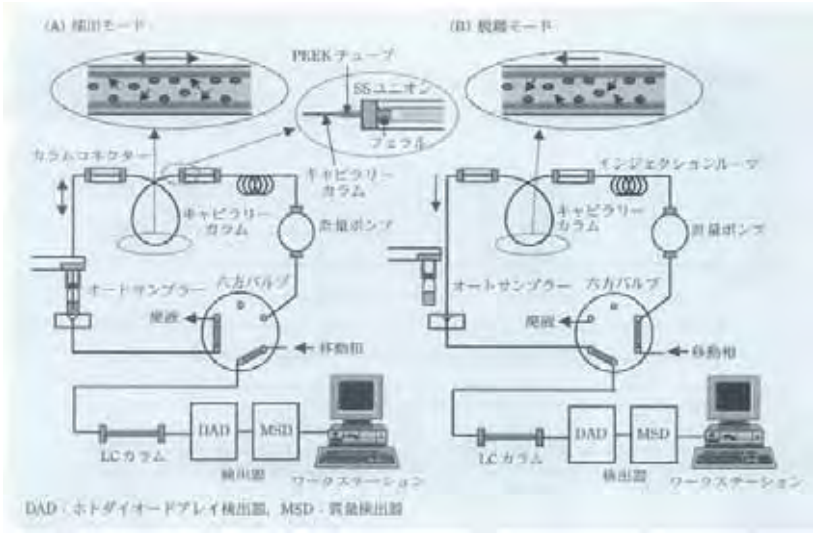


図２－５インチューブマイクロ抽出のフロー　（出典：ぶんせき，2005(8), p435 ）

マイクロ固相抽出と類似した方法にスターバー抽出（SBSE）法がある。この方法は、100%ポリジメチルシロキサンをコーティングした stir bar（攪拌子）を用い、攪拌しながら目的成分を抽出・濃縮する方法である。抽出・濃縮後の試料は、水洗・脱水後にガラスチューブ内で過熱脱着され、GC に導入される。SPME 法では、固定相の体積が非常に小さいため、分配係数の小さい物質の回収率は低くなるが、SBSE 法では、固定相の体積を適度に大きくし、（24～126μL）回収率を向上させる。SBSE 法には以下のような特徴がある。

・クロマトグラフィー用の抽出法　　・濃縮も実施

・高い回収率が得られる　　・抽出試料の全量導入

・操作が簡単　　・抽出溶媒が不要

固相抽出の中には、抽出剤と共にシンチレータを固体マトリックスに含浸させた樹脂を用いて、目的核種の抽出･濃縮・シンチレーション測定を一度に行う例も報告されている。

３）濃縮技術

高感度分析を目指す時、濃縮は測定対象成分量を増やすこととマトリックスや共存物質から

分離するということで有効な方法であり、GC, HPLC, IC あるいは FIA などでは従来から濃縮カラムが採用され高感度化の成果を挙げている。以下に ASV 法を用いた濃縮を紹介する。

ASV(Anodic Stripping Voltammetry)は、本来、溶液中の金属イオンを電極表面に電解析出させて濃縮した後に逆方向に印加電位を掃引して再び酸化溶出させ、この時の印加電位値で化学種の同定を、酸化電流の大きさから定量を行う電気化学的な高感度分析法である。この装置を質量分析計とオンラインで接続し、電解濃縮・MS 測定をした。最初に水銀薄膜にカドミウム、鉛、タリウムを濃縮し、その後、再溶出させ、直接注入型の高効率噴霧器を用いて質量分析計に導入した。

この注入方法は、メモリー効果がない点で、微小同心噴霧器より優れており、操作も簡単である。また、同じく ASV を用いてヒ素を濃縮する過程で、電解析出時に 250Hz の低周波数を適用すると、無音状態に比べ感度は 50 倍向上した報告があった（音波支援電気分析）。

４）流れ分析における前処理

流れ分析計を試料の前処理として利用し、高感度な検出器に導く手法が展開されている。それらの例を以下に示す。

フローインジェクション；フローインジェクション分析法（FIA）とは、0.5mmφ程度のチューブの中で試料の形態を整え吸光光度法等で測定する方法であるが、検出器としては、吸光光度法の他に、ICP-MSや蛍光法、電気化学検出法等が接続可能である。このような切り口で、フローインジェクション法を前処理として捉え、化学処理や濃縮などを実施し、検出器へ導入して高感度分析する方法、例えば、試料液中のAg,Co,Cd,Cr,Cuなどを直接あるいはキレートを形成して様々な充填剤で濃縮し、蛍光、ICP-MS、電気加熱炉AASなどの方法で測定した例や、陰イオンをテフロン®フィルターで 20 倍程度濃縮した報告がある。以下に、水道水中のCr（VI）をCr（III）から分離濃縮し、ICP-MSで測定した報告を示す。

フロー系の中に、イミノ二酢酸キレート樹脂を充填したカラムを２本導入し、最初のカラムで Cr（III）を捕捉・濃縮し、スルーした Cr（VI）はフロー内で Cr（III）に還元して２番目のカラムで捕捉・濃縮する。必要な濃縮が終了した後、硝酸溶液で溶離させ、ICP-MS へ導入した。定量下限は Cr(III)、Cr（VI）それぞれが、0.08ppb, 0.15ppb であった。

シークエンシャルインジェクション；シリンジポンプとマルチポジションバルブをコンピュータで制御した SIA 法が多くの操作を必要とする分析に有効であることが報告され、“ Lab on a valve ”と呼ばれている。これも、前述のフローインジェクション法と同様に前処理法として捉えることができる。以下に抗体固定化ビーズを用いたアルキルベンゼンスルフォン酸塩（LAS）

の化学発光分析を示す。

分析フロー；LAS 抗体を固定化した磁気ビーズをフローセル内に導入し、永久磁石で捕捉し、次に、試料と酵素を標識した LAS 溶液をセルに導入し、磁気ビーズ上の抗体と競争免疫させる。その後、標識 LAS 酵素の基質と化学発光試薬を導入し、化学発光強度をホトンカウントする。これらの一連の操作はコンピュータ制御によりバルブを切り替えることで実行する。検出下限は水道水の水質基準 200ppb の 1/10 程度である。

μTAS；μTAS は個々の分析操作をチップ上に構築された溝（チャンネル）で実現し、検出までを実施する高感度なトータルシステムであるが、個々の分析操作を実施するという観点で前処理技術を含んでいる。マイクロチャンネル内では、①分子の拡散移動距離が短いので反応時間が大幅短縮、②チャンネル壁と液体や液体同士が接する界面が大きいので反応や抽出効率が向上、③熱容量が小さいので急速な加熱・冷却が可能といった特長があり、高速処理が可能である。例えば、細胞培養→培地交換→細胞洗浄→蛋白質抽出→変成処理→電気泳動による分離という一連の操作を実行するに、従来は８０分を要したが、マイクロデバイスを用いると１分間で処理できる。μTAS については現在多くの報文や解説が出ているので省略するが、混合、反応、相分離、相合流、溶媒抽出、固相抽出、濃縮、加熱、希釈、分取などの前処理がμTAS の中で実施され、多くの分析例が報告されている。その一例を表２－２に示す。

表２－２　μTAS 測定例（検出法；熱レンズ顕微鏡を使用）

前処理	測定項目	定量下限	分析時間
抽　出	Fe 錯体	7.7 zmol	60 sec
	Co 錯体	0.72 zmol	60 sec
	Ni 錯体	NA	5 min
	Na^+　K^+	4.5 zmol	1 sec
	Co^{2+}	0.072 zmol	10 min
	色素	NA	6sec
免疫反応	s-IgA	＜1μg/mL	＜1 h
	Interferon-γ	0.03 ng/mL	35 min
酵素反応	過酸化水素	50 zmol	250 sec
MCE	アミノ酸	0.2 zmol	NA

（出典；Anal.CHem., 76(3), 52A,(2004)より抜粋）

これらの他にも、

①ディーゼル排気微粒子中の多環芳香族化合物（PAH）のみを固相吸着・抽出する方法

②土壌汚染ガスを捕集剤で採取後、マイクロチップに導入し、VOC のみを充填剤に吸着・溶媒抽出後に GC-MS で測定する方法

③シクロデキストリンを泳動液に添加してマイクロチップで動電クロマト分離を行い、アミノ酸、生理活性アミン類、アンフェタミン類、アリルプロピオン酸類などの光学異性体を分離し、レーザ誘起蛍光法、紫外吸光光度法、化学発光法などで電気伝導度検出などの方法で高速に測定（キラル分析）

など、前処理に関する報告がある。

マイクロチップの応用という点では、キャピラリー電気泳動をマイクロチャンネルで実施するマイクロチップ電気泳動（MCE）の実用化が最も進んでおり、既に多くの専用装置が市販されている。MCE は従来のキャピラリー電気泳動の高分解能と超微量分析という利点に加えて、分析の高速化とチャネルの並列化によるハイスループット化の利点を兼ね備えており、多くの報告がある。

マイクロチップ電気クロマトグラフィーは、固定相をマイクロチャンネル内に形成して電気泳動を行う分離手法である。マイクロチャンネル内の充填剤固定は次の３方法が採用されている。

①流路内堰を設けてフリットの代替とする方法。この手法で HPLC で一般的に使用されている ODS 修飾シリカビーズを用いた高速・高分解能の MCE 分離が実現している。

②マイクロチャンネル内において、スルホン酸基やアミノ器を有するアクリル系モノマーを重合させて多孔質の固定相を形成する方法。ベンゼン誘導体、アミン、アミノ酸、ペプチドなどの MCE 分離を実現している。

③マイクロチャンネルの内壁を修飾して機能化し使用。

以上のように、マイクロチップを用いた前処理装置は、装置が小型・高速・省エネルギー等の特長があり、オンサイト・リアルタイム前処理法として優れた特性を持つので、これからの環境汚染やセキュリティの面において、化学物質安全管理はマイクロチップを用いた前処理と高感度な小型分析計（例えば、TOF-MS の小型版）を融合したオンサイトモニタリングが有効であろう。

５）蛋白質の結晶化技術

蛋白質の三次元構造は機能解析、分子設計、創薬の基板研究において重要な情報をあたえる

ため、その結晶化も前処理の一環として極めて重要である。従来の「動かさない」「揺らさない」という宇宙の無重力空間を理想とした蛋白質結晶化技術と相反した方法で少量の溶液（１μL からでも可）から、短期間で結晶化を可能にする活気的な方法の報告があった。

この方法のキーテクノロジーは、①フェムト秒レーザの照射により結晶化の核を形成、②攪拌装置による溶液全体の攪拌、③柔らかくて壊れやすい蛋白質結晶は不活性溶液の上に浮かべたまま育成する方法により最も結晶化が困難といわれた膜蛋白質の結晶化も成功した。蛋白質の三次元構造解析を大幅に加速する創晶技術といえる。

一方、蛋白質結晶化チップが実用化に向けて開発中であり、沈殿剤溶液の調製、結晶化、結晶観察がグラフィカルユーザーインターフェイスを介して操作できる。また、統計学的モデルにより結晶化条件の最適化を図ることが出来る。

６）その他の前処理技術

クラスター形成の防止；加熱気化／ICP-MS において、加熱気化時のクラスター形成を防止する修飾剤を使用し、高感度（ppt レベル）分析を可能にした報告がある。

超微量分析用の器具；超微量分析は、検出器の感度向上とブランクの低減とが合わさって達成できる。その意味では、使用する器具からのコンタミネーション除去・低減が極めて重要である。ガラス状カーボン樹脂は、気体･液体の不透過性、耐食性、耐熱性、純度、熱伝導性に優れ、超微量分析に適している。また、超微量分析で多用されるフッ素系樹脂、合成石英、窒化ホウ素も溶出量が少なく、微量分析に適している。これら容器の取扱い上の注意点は

① 通常初期溶出が起こるため、新品の場合には充分な洗浄が必要
② 使用直前には、硝酸、塩酸、フッ化水素酸またはそれらの混合液を用いて加熱洗浄を行い、超純水で充分に洗浄することが必要
③ 密栓可能な容器の場合、酸による加熱洗浄後に希酸を封入して保管、使用直前に超純水で水洗して使用。

しかしながら、硝酸の加熱濃縮操作では鉄の溶出が見られなくても、塩酸で加熱濃縮操作を行うと鉄の溶出が見られる場合もある。

PFA の場合、溶出と共に、吸着も考慮する必要がある。再使用を繰り返し、劣化が進んだ容器程、吸着が大きい。合成石英や窒化ホウ素の場合は、表２－３に示す通り溶出量が少なく、優れた超微量測定用の容器といえる。これらのデータは、１mL の酸を容器（６mL 容）に加え、加熱・蒸発乾固させた後、溶出物を１mL の希硝酸で溶解し、ICP-MS で測定した結果と窒化ホウ素製容器（５０ｍｌ容）を用いて有機物灰化処理操作したときのブランク値であり、灰化ブランク中の Al は BO 分子イオン干渉の可能性がある。

表２－３　超微量分析用容器の溶出量

元素	合成石英		窒化ホウ素	
	30% 塩酸	68% 硝酸	68% 硝酸	灰化操作後のブランク
Na	＜0.01	＜0.01	＜0.04	0.074
Mg	＜0.01	＜0.01	＜0.04	0.056
Al	＜0.01	＜0.01	＜0.04	0.22
K	＜0.01	＜0.01	＜0.04	0.067
Ca	＜0.01	＜0.01	＜0.04	0.049
Cr	＜0.01	＜0.01	＜0.04	0.082
Fe	＜0.01	＜0.01	＜0.04	0.21
Ni	＜0.01	＜0.01	＜0.04	＜0.04
Cu	＜0.01	＜0.01	＜0.04	＜0.04
Zn	＜0.01	＜0.01	＜0.04	＜0.04

生体組織を生きた状態で観察することは、その機能を解析する上で不可欠な技術である。その要求を満たす方法として急速凍結・ディープエッチング法、急速凍結・免疫エッチングレプリカ法などの前処理技術が開発されている。

２－３　検出技術の現状と動向

２－３－１　主要な検出装置の現状

１）質量分析法

現在最も高感度な分析装置のひとつである質量分析計（MS）はイオン化部と質量分離部とイオン検出部より構成され、表２－４に示すように、各々に複数の方法が開発されており、分析目的に応じて選択・組合わされている。

表２－４　質量分析装置の構成ユニット

イ オ ン 化	質 量 分 離	イ オ ン 検 出
・化学イオン化　(CI)	・飛行時間（TOF）	・電子増倍管（EM）
・電子イオン化　(EI)	・四重極型　(Q)	・チャンネルトロン
・高速原子衝撃　(FAB)	・四重極イオントラップ（QIT）	・マルチチャンネル

・ﾏﾄﾘｯｸｽ支援ﾚｰｻﾞｰ脱離 ・ｲｵﾝ化　（MALDI）） エレクトロンスプレィ　（ESI） ・大気圧化学イオン化　（APCI） ・音速スプレー（SSI）	・四重極リニアイオントラップ （LIT） ・イオンサイクロトロン（ICR）	プレート（MCP）

（出典：先端の分析法、2004 ㈱ｴﾇﾃｨｴｽ）

質量分析法は、半導体関連試料、環境試料、生体関連試料、研究開発、品質管理などの様々な分野において極めて重要な手法であり、マトリックス支援レーザ脱離イオン化質量分析（MALDI-MS）やエレクトロンスプレーイオン化質量分析（ESI-MS）が生体高分子の分析において画期的な成功をもたらしている。近年著しく進歩した LC-MS のイオン化法を中心について概要を記載する。

生体高分子を分離して高感度に測定する LC-MS において、質量分析の環境を常圧化した大気圧イオン化（API）法の貢献は大きい。API 法では、LC から溶出する大量の溶媒中で生成するイオンを溶媒と分離して MS に導入するため、真空機器である MS への負荷が少なくなるため、最近の LC-MS におけるイオン化法の多くは API 法の範疇といえる。その中でも、エレクトロンスプレーイオン化（ESI）法と大気圧化学イオン化（APCI）法が主流であり、この二つの方法を用いると有機化学物質のイオン化が可能であり数多く使用されている。しかしながら、これらの方法も決して万能ではなく、イオン化されない、あるいはイオン化効率が悪い化学種も少なくない。これらを改良・補完する方法が提案されている。

① 大気圧光イオン化（Atmospheric pressure photo ionization；APPI）法

APPI の光源から照射されるエネルギーより低いイオン化エネルギーを持つ溶媒（ドーパント）を添加してイオン化し、イオン化されたドーパントで目的成分をイオン化する方法。

② porous flow-through electrode による ESI 法

キャピラリー電極を多孔質にして電極の表面積を増し、電極表面での電気化学反応を促進しイオン化効率の向上を図っている。

③ μAPCI によるイオン化法

μチップに APCI のネブライザーとコロナ放電の針電極を組み込んだイオン化法。

180 pmol のアクリジン 1μL 注入し、S/N＝３が得られる。

④ 噴霧グロー放電イオン化（SGDI）法

APCI や ESI で感度の低い物質をイオン化することを目的にした方法。APCI プローブの噴霧に希ガスを用い、噴霧流中でグロー放電でイオン化する方法。アルゴンを用いた場合に、PAH

や芳香族ニトロ化合物で１０倍感度アップ。

⑤　metastable atom bombardment 法

アルゴンや窒素ガス中での放電により生成する準安定原子により誘起されるイオン化法。ガスを選択することで、イオン化エネルギー8～20eV の範囲が得られる。10 年前に提案された方法であるが、マイクロフロー分析向けに改良されて再提案。従来の４８倍のイオン電流が得られている。

⑥　大気圧ペニングイオン化（atmospheric-pressure Penning ionization ）法

励起アルゴンを用いたペニングイオン化法である。本来GC/MSのイオン化法として検討されたが、LC/MSにも適用可能。ベンゼン等の芳香族化合物でM^+，ヘキサンなどの脂肪俗化合物で $[M-H]^-$，メタノール等で$[M+H]^+$ イオンが生成する。

⑦　イオン付着法（ion attachment mass spectrometry；IAMS）

ガス状・揮発性試料に対しては、電子イオン化（EI）が一般的であるが、有機成分でのフラグメンテーションが激しくGCによる成分分離後を組み合わせた測定が行われている。それに対して、電子イオン化よりもソフトなイオン化を行い、フラグメンテーションが皆無で、常に分子イオンのみが発生するIAMS法が開発され、ガス状・揮発性試料について、フラグメンテーションフリーが確認された。この原理は、減圧下でアルカリ金属イオン（Li^+）と試料分子との付着（会合）によってアダルトイオンを生成させ、フラグメンテーションの発生を防いでいる。感度はガス試料で<1ppb,ダイナミックレンジは６桁である。

（出典；ぶんせき, 2004(11), p661）

LC-MS 以外の質量分析において注目されるイオン化法について概略を記す。

①　MALDI－MS

生体高分子の質量分析において、頻度多く使用されているイオン化法で、試料にコバルト等の金属とグルセリン等のマトリックスを加えてレーザのエネルギーを上手く試料に伝えてイオンかする手法ある。最近の新しい応用として、細菌細胞中の蛋白質や脂質などの構成成分を詳細に解析できる手法として注目されている。更に、この方法では、質量スペクトル上に観測される成分のピークパターンからしばしば細菌類の種類を迅速かつ簡便に識別・同定できることも報告されている。従来は細菌試料から溶媒抽出などの前処理が必要であったが、オン・プローブ試料調製法と呼ばれる簡単な方法を取り入れることで細菌脂質の直接分析が可能となっている。

MALDI-MS の手法を臨床応用に向けて改良した SELDI-TOF-MS（プロテインチップ）については、後段のバイオセンサーの節で述べる。

② ポーラスシリコンを用いるレーザ脱離イオン化法

電解エッチング法により nm サイズの孔を空けたポーラスシリコン板上で試料にレーザを照射して（マトリックスが無い状態で）ソフトイオン化する方法。低分子量領域にマトリックス由来のイオンが検出されないことが特徴。

③ コールドスプレーイオン化（CSI-MS）

非共有結合に基づく不安定な超分子の解析は重要であり、一般には ESI 法が採用されている。しかしながら、ESI 法は加熱を伴う急激な溶媒濃縮による試料の気化過程が必要なため、不安定な分子イオンの検出に弱点がある。CSI 法は ESI 法を改良し、低い温度でイオン化を可能とした方法であり、ESI, FAB, MALDI 法では測定が困難であった非共有結合化学種のイオン化が可能となった。

④ レーザ多光子イオン化法

吸光性分子にイオン化閾値を超えるエネルギーを与えてイオン化して電流として検出する簡単な方法で、無極性溶媒や極性溶媒中の芳香族分子をppb～pptレベルで測定可能である。この方法を用いて、水油海面の水相側に存在する芳香族を高感度に測定した報告があった。ｐHや界面活性剤濃度などを最適にして 10^{-10}Mの測定が可能である。

⑤ レーザアブレーション法

固体試料の溶解を必要とせず、固体試料にレーザ光を照射して試料構成元素を掘削あるいは蒸発気化により取り出し、イオン源に導入するので、ICP-MS の特徴である“分析の迅速性”を引き出す試料導入法である。

⑥ ECR イオン源（電子サイクロトロン共鳴イオン源）

閉じ込め磁場中に発生する ECR プラズマ高温電子により効率よく陽イオンを発生させるイオン源で、MS のイオン化法として利用すると、①殆ど全ての元素に対して非常に高いイオン化効率が得られる、②固体試料に対して前処理なしで直接イオン化が可能、③共存元素間のマトリックス効果が無い、④分子イオンは殆ど生成しないなどの特長があり、高感度分析が期待できる。

イオン検出器は、蛋白質などの生体高分子の分子量を高精度に測定するために、著しい発展をとげた。一方、フラーレンやカーボンナノチューブに代表されるナノスケール物質や超微粒子などの工業的応用に期待が高まってくると、原子・分子からクラスター領域、超微粒子領域までをカバーできる広い質量範囲と高い質量分解能が要求される。フーリエ変換型イオンサイクロトロン共鳴質量分析装置（FT-ICR-MS、図２－６，２－７）がこの様な要求を満たす可能性がある。FT-ICR-MS は強磁場中でのイオンのサイクロトロン運動に着目した質量分析計で

あり、イオンを数分のオーダーでトラップできる点とマス分解能が優れている点が特長である。マス分解能は、700amu において 0.018amu であり、TOF-MS に比べ 10～100 倍優れており、10,000 amu 程度までの大きなイオンの高分解能計測が可能である。

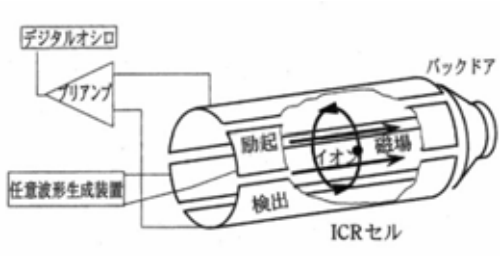


図２－６　ICR セルの構成例

（出典；ぶんせき, 2004 (9), p514 ）

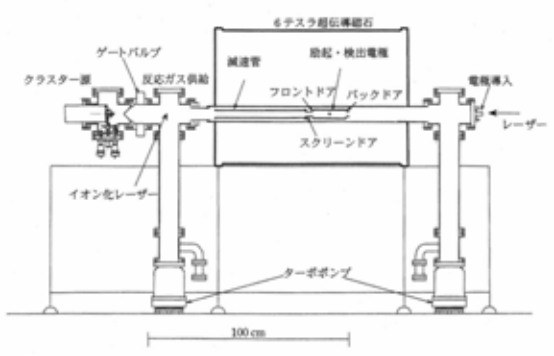


図２－７　FT-ICR-MS 装置の例

（出典；ぶんせき, 2004 (9), p514 ）

ESI-FT-ICR-MS 法を用いて、蛋白質全体を眺めた上で、各アミノ酸残基がどのような修飾をどの程度受けているかを明らかにする解析方法としてトップダウン法が確立されつつある。この方法では、蛋白質を高純度に精製できなくても、装置の高分解能を利用して分子関連イオンをおよびその断片イオンを高分解能で測定することによって解析する方法である。

質量分析計の小型・モバイル化の検討も進んでおり、ガス用の質量分析計が既に市販されている。ガス用の質量分析計以外では、Q-MS の小型化・モバイル化の検討が進んでおり、m/z 0～50, 0～100, 0～650 amu の範囲で、バッテリー駆動で２時間稼動する装置が開発されている。水中の VOC 測定において、0.5 ppb の感度を有す。

２）レーザ分光法

レーザ光の特長を生かした様々な分光法が開発されてきた。その対象は、固体・液体・気体・プラズマに適用可能であり、一般的な分光法にくらべると①高感度である、②化学種の選択性が高い、③*in situ* 計測や遠隔計測、局所計測が可能などの利点がある。表２－５に高感度検出に利用される各種レーザ分光法を示す。

表２－５　高感度検出に利用される各種レーザ分光法

総　　称	原理／検出物質	代 表 的 な 方 法
レーザ吸光法	**吸収**	**長光路セル法** **キャビティリングダウン分光法**

レーザ誘起蛍光法	蛍光	単一光子計数法 蛍光相関分光法 (FCS) 共焦点蛍光顕微鏡 (CFM)
レーザ熱変換分光法	発熱に伴う音響波発生や 屈折率変化など	光音響分光法 (PAS) 熱レンズ分光法 (TLS) 光熱偏向分光法
レーザイオン化分光法	イオン	レーザ多光子共鳴イオン化法(REMPI) 共鳴イオン化質量分析 (RIMS)
ﾚｰｻﾞｱﾌﾞﾚｰｼｮﾝ分光法	原子、イオン、微粉体	ﾚｰｻﾞｱﾌﾞﾚｰｼｮﾝ誘導結合ﾌﾟﾗｽﾞﾏ質量分析 (LA－ICP－MS) ﾚｰｻﾞｱﾌﾞﾚｰｼｮﾝ誘導結合ﾌﾟﾗｽﾞﾏ原子発光 (LA－ICP－AES)
レーザラマン分光法	ラマン散乱	表面増強ラマン分光 (SERS)

（出典：先端の分析法、2004 ㈱エヌティエス）

以下に主な高感度レーザ分光法を記す。

① **レーザ誘起蛍光法**（LIF）

レーザ光の高輝度・高コヒーレンス性・単色性を利用したLIFは極めて高感度な分析法であり、広い分野で使用されている。

蛍光法の高感度化は、高効率な光励起と微弱光の検出であるが、微弱光測定のバックブランド低減も重要なポイントである。バックグランド低減法については表２－６に示す。

表２－６　レーザ誘起蛍光法におけるバックグランドの低減法

制限	手法	原理	領域レベル
空間的制限	共焦点顕微鏡	焦点近傍に検出体積を制限	1 fL
	広域照明 (全反射を含む)	高分解能イメージングと組み合わせ固体表面の微小領域に励起･検出領域を制限	0.1μm^2
	液滴化	試料の微小液滴化により励起体積を制限	1 fL
	液体力学的絞込み	液体力学的な試料流の微小化により励起体積を制限	1pL
	μチャネル μキャピラリ	容器の微細化により励起体積を制限	1 fL

	近接場顕微鏡	ナノプローブにより励起･検出領域を制限	1aL
	2光子励起顕微鏡	2光子励起により焦点近傍に励起体積を制限	1 fL
時間的制限	時間相関 単一光子計数法	ラマン･レーリー散乱により寿命の長い蛍光により検出時間を制限	＞1ns

（出典；ぶんせき, 2004 (9), p506）

共焦点レーザ蛍光顕微鏡はレーザ光を共焦点ピンホールで絞り込んで試料に照射し、焦点面からの発光する蛍光のみを第２の共焦点ピンホールを検出器に導くもので、焦点外からの蛍光は除去される（図２－８参照)。レーザ光源の波長は400～500nm のレーザ光および 700～900nm の波長可変近赤外レーザが使用されている。“ 共焦点 ” と “ 長焦点深度 ” という相反する要求を満たす技術がポイントである。

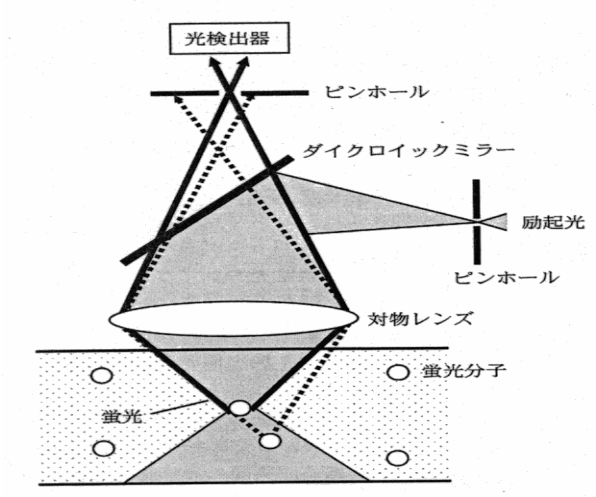


図２－８　レーザ共焦点顕微鏡概念図

（出典；ぶんせき，2004(9), p506）

レーザ誘起蛍光法は､非蛍光性の試料や蛍光量子収率の悪い試料への適用は困難であるため、蛍光性試薬で修飾して測定する。そのために、多くの蛍光プローブが開発されている。蛍光プローブについては、センサーの項で述べる。

② 熱レンズ分光法

μTASにおいて、数十μmのマイクロチャンネル中の化学種を測定する場合、検出体積がpL～fLとなり、１μMの濃度を測定する場合でも、その絶対量は 10^{-18}～10^{-21} molとなる。更に低濃度の 1nMを測定する場合には、10^{-21}～10^{-24}molの検出が必要となる。アボガドロ数を考えると、μチップの中では単一分子レベルが測定できる高感度検出器が必要となる。現在マイクロチップでの高感度検出器としてレーザ励起蛍光法(LIF)と共に熱レンズ顕微鏡(TLM)が多く使用されている。物質は吸収した光エネルギーを光(蛍光、りん光)あるいは熱（無輻射遷移）として放出する。放出された光を検出するのがLIF法であり、熱放出による変化を検出するのがTLMである。LIFにおいては、高い蛍光量子収率という適用制限があるが、TLMにはその制限は無い。TLMの測定原理については､既に多くの報文や解説書があるので簡単に説明すると、吸収した光エネルギーを熱に変換して放出することによって、試料の温度が上昇し、屈折率が

変化する。この屈折率の変化を測定することで高感度計測を可能にした。図２－９に熱レンズ顕微鏡の概略図を示す。顕微鏡高感度の例として、ポルフィリン鉛のベンゼン溶液 9.2fL中の 0.1pMを測定した。これは、分子 0.4 個に相当する。

現在ではマイクロレンズとファイバーオプティクス技術を用いてポータブル型の熱レンズ分光分析装置が開発されている。

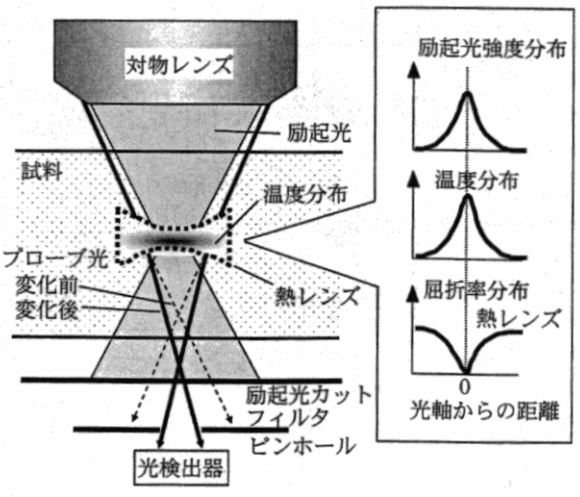


図２－９　熱レンズ顕微鏡概念図

（出展；ぶんせき，2004(9), p506）

③　レーザ光散乱法

界面やナノ空間といった制限された特殊環境において、分子や分子集合体の構造、挙動､機能発現の解析は今後､ナノテクノロジーや生命科学を支える基盤技術になると思われる。具体的には、

・溶液中の水素結合や配位結合等の相互作用で形成される分子集合体の特殊環境での挙動
・水表面における単分子膜形成等の分子の集団的挙動
・水と油の自由界面におけるミセルの形成と崩壊
・細胞中の蛋白質や生体膜などの生体高分子の挙動

等々を解明することが重要な課題である。

特殊環境における分子集合体の分析において、光散乱分光法は、その構造や動的過程に係わる物理・化学的情報を取得することが可能な優れた測定法の一つであり、非弾性的に散乱した光、特に、格子振動や分子振動と光との相互作用に起因するブリルアン散乱とラマン散乱は測定対象の内部構造や運動状態を知る上で重要な手掛かりを与える。

その一例を以下に示す。

時間分解準弾性レーザ散乱法（time resolved quasi-elastic laser scattering **TR-QELS**）；液体表面・界面に熱的ゆらぎによって発生した界面張力波（リプロン）からの光散乱現象を利用して、液体表面・界面における分子集合体も挙動を解析する。装置は図２－１０に示すように、X 線回折と同じ原理で、ある特定の散乱角度にある周期構造に対応した散乱回折光が計測できる｡水油界面における電位発振現象の機構解析､生体膜モデル上での酵素反応のモニタリング、ミセルなどの界面挙動追跡などの報告がある。

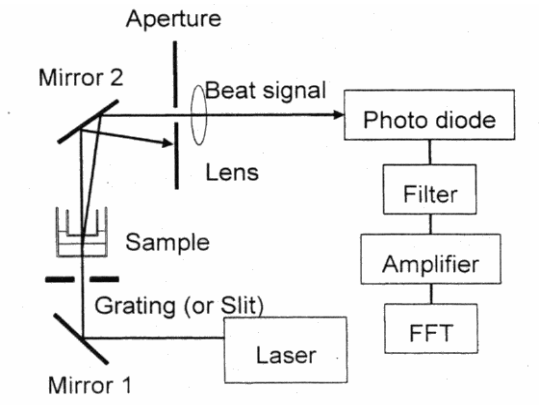


図２－１０　TR-QELS 装置概略図

（出典；分析化学，54(6), p427,2005）

表面増強ラマン散乱法（surface enhanced Raman scattering；SERS）、**表面増強共鳴ラマン散乱**（surface enhanced resonance Raman scattering；SERRS）； 金や銀などの金属ナノ粒子の表面に吸着したある種の分子のラマン散乱強度が、その分子が液体中に存在するときよりも著しく増強（10^3～10^6程度の増強）されることを利用した分析法である（図２－１１）。

更に、表面増強ラマン散乱に共鳴ラマン効果が重なると、吸着分子の散乱断面積が通常ラマン散乱断面積に比べて 10^{12}～10^{15}倍増大する。

SERS の機構については、表面プラズモンモデル（吸着分子の分子振動と表面プラズモン励起とのカップリングによって発現するというモデル）と電荷移動モデル（電荷移動吸収に起因する共鳴ラマン効果によって発言するというモデル）が提案されている。この機構解明や SERS の効果的活用を目指して、SPR と SERS が同時に測定できるシステムも開発されている。図２－１２に SPR と SERS の同時測定システムを示す。

SERS は①感度が極めて高い、②選択性が高い、③金属表面に吸着した分子の蛍光がクエンチされ、これまで蛍光に隠れて見えなかったラマン散乱がはっきり観察されるというメリットがある。②の選択性とは、同じ分子で、溶液中に存在するものと金属表面に吸着したものとの選択性と、吸着した分子の間でも、吸着部位によるラマンバンドが特に強く増強されるという 2 点を意味している。これらの特長を生かして、液相と固相の界面の現象を *in situ* に観察でき、金属表面での触媒作用や電極表面での化学反応機構などの研究に用いられている。SERS 法は界面やナノ空間における微視的環境分析や分子集合体の構造解析などに力を発揮できると期待され、今後は、微量環境物質の高感度分析、酵素イムノアッセイ、生体物質の細胞外イメージング、表面界面における反応素過程の観察などへの応用が考えられる。

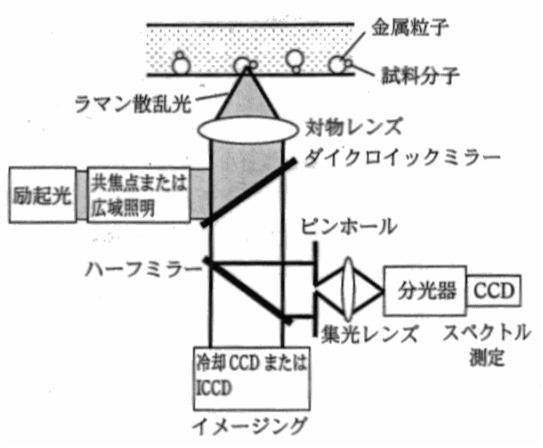


図２－１１　SERS 装置

（出典；ぶんせき，2004(9), p506）

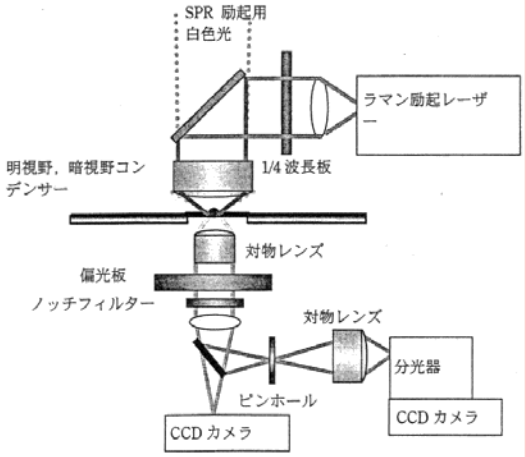


図２－１２　SPR，SERS 同時測定装置

（出典；ぶんせき，2004(12), p699）

電子増強ラマン散乱分光法（electron enhanced　Raman Scatterring；EERS）；パルスレーザを用いて、液体中に電子を発生させ、電子と分子の相互作用により分子の誘起分極率を変化させ、ラマン強度を飛躍的に増加させる手法である。現時点では増強機構の解析が中心であるが、3,000～3,600 cm^{-1}付近のOH伸縮振動領域を観察し、水素結合ネットワークの微視的構造の解析や全反射型装置を用いて、気液界面の解析なども試みられている。

これらレーザ分光法の感度の比較を表２－７に示す。表中、特に注記ないものは液体中の化学種検出感度を示す。レーザ分光法は他の分析法と比べてと共に、*in-situ*・局所・経時といった付加的な情報や化学種構造・機能に関する情報を与える。ただし、現在 350nm より短い波長領域で発振する小型・安価で操作性に優れるレーザが少なく、今後の課題の一つである。

表２－７　主なレーザ分光法および他手法の検出限界比較

検 出 法	検 出 限 界 (M)	備 考
レーザ吸光		
直接吸収法	**10^{-5}～10^{-6}**	
間接吸収法	**10^{-5}～10^{-6}**	
キャビティリングダウン法	**10^{-8}～10^{-9}**	**気体**
レーザ蛍光		
直接蛍光法	**10^{-10}～10^{-13}**	**要誘導体化**

間接蛍光法	10^{-5}〜10^{-7}	
ポストカラム法	10-16 (単一分子)	
レーザ光熱変換法		
光音響法	10^{-7}〜10^{-8}	
熱レンズ (光熱屈折) 法	10^{-7}〜10^{-8}	
キャピラリー振動法	10^{-7}〜10^{-8}	
顕微熱レンズ法	10-9〜10-10	
レーザイオン化法		
多光子イオン化法	10^{-10}〜10^{-11}	有機溶媒中
レーザラマン法		
SERS 法	単一分子	銀粒子吸着系
他分析法		
屈折率測定法	10^{-4}〜10^{-6}	
電気化学検出法	10^{-7}〜10^{-8}	
化学発光法	10^{-9}〜10^{-12}	
放射性同位元素法	10^{-10}	

（出典：先端の分析法、2004 ㈱エヌティエス）

3）走査プローブ顕微鏡（SPM）

微小なセンサー（プローブ）を試料表面上で走査し、両者間に生じる相互作用を二次元的にマッピングする分析手法の総称を走査プローブ顕微鏡　（scanning probe microscope; SPM）と呼ぶ。相互作用に応じて、表面形状や物理・化学的性質などの情報が得られる。最近、ナノ材料の開発に相応して様々なプローブが開発され、応用が拡大している。ＳＰＭは走査機構が同じであるため、プローブを交換するだけで、異なる相互作用も計測できる点も大きな特長の一つである。

走査トンネル顕微鏡（scanning tunneling microscope, STM）　は先端が尖った探針を試料表面上 nm 付近まで接近させ、両者間にバイアス電圧を印加するとトンネル効果により電子が飛び写り nA レベルの微弱な電流が流れる。この微弱電流を一定に保つようにフィードバックをかけながら探針を走査し、表面の形状を原子レベルで観察する。原子レベルでの観察に加えて、様々な測定環境に対応できるという特長があり、目的に応じて、超高真空下や大気中、あるいは液体中、極低温（1K）や高温（500℃）でも動作する装置が開発されている。また、合

成装置と結合することが可能で、薄膜の成長過程を *in situ* に観察できる。

ＳＴＭは原子レベルで表面の凹凸や電子状態に関する知見を得ることが可能な方法であるが、化学的な選択性は無い。しかし、ＳＰＭの金属探針を有機分子などで化学的に修飾（分子探針）して使用すると、分子探針と試料中の特定の化学種あるいは官能基と水素結合や配位結合あるいは電荷移動などの相互作用を形成し、トンネル電流が変化する。このような分子探針を用いれば、化学選択性を持たせることが可能となり、一塩基多型の検出などへの応用が期待される。具体的な分子探針については、後段のナノプローブの章で述べる。

原子間力顕微鏡（atomic force microscope；AFM）はカンチレバーと呼ばれる弱い板バネの端に探針を装着し、試料に接触または接近させると、試料の導電性に係わり無く、探針先端の原子と試料表面の原子との間に原子間力が働く。この力をバネのたわみから検知する。空間分解能という点では、これまでは AFM は STM に劣っていたが、最近は非接触モードでも原子分解能が得られるようになった。

電気化学顕微鏡；走査型電気化学顕微鏡（scanning electrochemical microscope；SECM）は、試料が設置されているセルと４個の電極（試料側の電極、対極、参照電極、プローブとしてのチップ電極）と電極信号の検出・制御用のバイポテンショスタットから構成される。SECM の概略を図２－１３に示す。

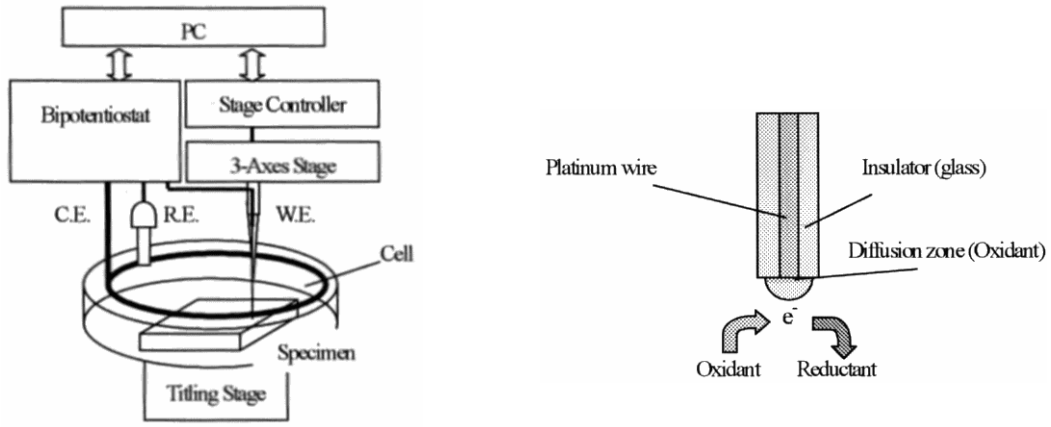


図２－１３　電気化学顕微鏡　（出典；大分工業高等専門学校紀要第４２号, p13（平成１７年１１月）

SECM の構成は走査トンネル顕微鏡（STM）と類似しているが、STM は試料とプローブ間に流れるトンネル電流を検出し、SECM は試料表面や探針の電気化学反応に起因するファラデー電流を検出する。プローブとしては、白金電極やマイクロピペットが用いられる。さらに、後述するマルチプローブを使用することにより、電気化学顕微鏡・近接場光学顕微鏡・原子間

力顕微鏡を複合し、同一場所で同時観測を可能にしている。
STM や AFM に比べると、SECM は、解像度においては 100nm 程度と劣っているが、
① 試料局所領域の化学反応に関する定量的な情報を *in situ* で与える
② 局所領域に化学反応を誘起することができる
という特長があり、試料表面の化学的性質の評価や画像化することで、形状や構造とは異なる情報入手が期待される。SECM の応用分野として
・生体膜や基板上における蛋白酵素の活性分布の可視化
・生体細胞の局所的な生化学反応（呼吸や光合成反応など）の測定と分布状態の観察
・界面におけるイオンや電子移動反応などの可視化
・液／液海面における電荷移動や物質移動の観察
・DNA マイクロアレイの観察
などがあり、今後の発展が期待される。　（出典；特許庁技術動向調査）

SPM には、磁気的な性質を利用した走査ホール素子顕微鏡、磁気力顕微鏡、走査 SQUID 顕微鏡などがあり、様々なタイプの微小磁気プローブが開発されているが、省略する。

４）顕微分光法

シンクロトロン（SOR）顕微分光；蛋白質の三次元立体構造を知ることは、その機能解析、蛋白質が関与する疾病の原因や創薬、治療を行う上で極めて重要である。
三次元構造解析はX線回折パターンより結晶内の電子密度分布を得て、物質の構造モデルを得る方法で長い歴史があるが、近年、シンクロトロン放射光を利用することで、構造解析技術が飛躍的に発展した。例えば、測定に必要な蛋白質の結晶は、従来 0.3×0.3×0.3mm 程度の大きさが必要であったが、平行性のよい SOR 光を使用することで数十μm の結晶でも回折測定が可能である。更に、検出器としても、従来の写真感板ではなく、イメージセンサーや CCD 検出が多用されている。これにより、数時間必要であった測定が数分で終了する。従来は困難であった膜蛋白質（脂質に埋め込まれた蛋白質）複合体の構造解析や超分子蛋白質複合体であるウィルスとリボソームの構造解析が可能となった。
蛋白質の結晶解析で得られた立体構造は Protein
Data Bank (PDB)とよばれるデータベースに登録されており、構造解析時に効力を発する。PDB への登録件数は急激に増加しており、2000 年以降は、年間 3000～5000 件登録されており、累積で、約３万件の登録がある。

５）近接場分光法

「はかなく消えていく波」という意味のエバネッセント波は波長λの 0.1～1 の距離しか伝播しないため、この波を利用することで、光の回折限界以下の分解能で計測が可能である。分析・計測に用いられるエバネッセント波の発生法には、①先鋭化した光ファイバーに金属コートして光の波長より小さい開口部を作成し、ここに光を通して発生させる方法と、②高屈折率プリズムを使い光の全反射を利用したものがある。前者は主に近接場光学顕微鏡用に、後者は全反射蛍光法や全反射吸収法などに使用されている。エバネッセント波を利用した分析手法を図２－１４に示す。蛍光測定（図２－１５）では、単一分子の検出や単分子膜のドメイン境界の構造や分布などに適用され、近接場赤外顕微鏡（図２－１６）は PS と PMMA との混合膜の赤外吸収、SiC の格子振動、シリコン上の PS の赤外吸収、水溶液中での単一生体細胞からの蛋白質および脂質の赤外イメージングなの報告がある。更に、共焦点顕微鏡と自立型 AFM による近接場ラマン分光装置（図２－１７）も開発され、単一分子と空間分解能を持った究極の振動分光法の実現も夢では無くなっており、近接場分光法は従来の far-field 分光では得られなかった界面や局所的な分析に有効な手段として期待される。

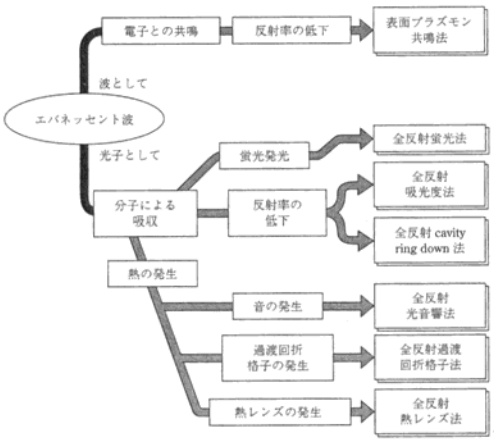


図 2-14 エバネッセント波を利用した分析法

（出典；先端の分析法、2004 ㈱ｴﾇﾃｨｴｽ

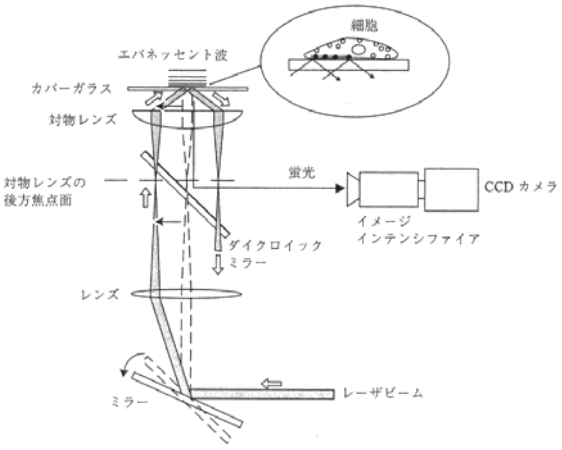


図 2-15　全反射蛍光分析（一分子計測）

（出典；先端の分析法，2004 ㈱ｴﾇﾃｨｴｽ）

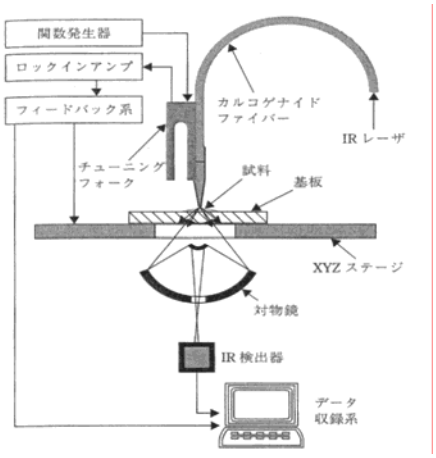


図 2-16 近接場赤外顕微鏡

（出典；先端の分析法，2004 ㈱ｴﾇﾃｨｴｽ）

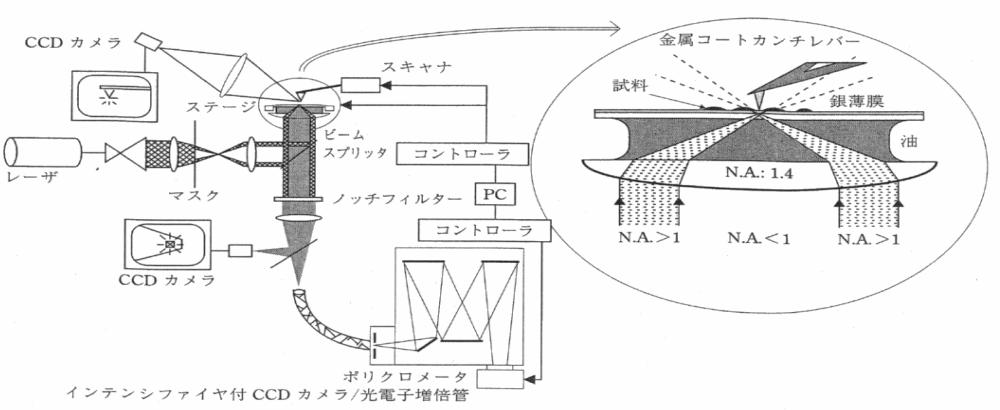


図 2-17　共焦点顕微鏡と自立型 AFM による近接場ラマン分光装置

（出典；先端の分析法，2004 ㈱ｴﾇﾃｨｴｽ）

6）非線形分光法

界面に形成される非常に薄い原子・分子層を直接的に評価する手段として、第二高調波発生（second harmonic generation；SHG） や和周波発生（sum frequency generation；SFG）などの二次の非線形光学現象を利用したレーザ分光法が注目されている。レーザ光の偏向や波長をうまく組み合わせることによりバルクのシグナルを禁制にして界面のシグナルだけを観測できるという特長がある。さらにこの分光法はコヒーレントな分光法であるために界面化学腫の配向状態を鋭敏に捉えることが可能であり、極端パルスレーザを用いることによって非常に高い時間分解能を達成できるなど優れた特性を持っている。

以下に測定例を示す。

SHG 分光法；シリコン単結晶表面の対称性評価、相転移過程の観測、表面酸化過程やエッチング過程の観察

SFG 分光法；通常の測定では、2,800cm-1 から 3,800cm-1 の赤外レーザを用いており、この波長領域で測定可能なメチル基、メチレン基を有する表面化学種が対称となる。石英表面に吸着したメタノールおよびペンタデカン酸の SFG スペクトルがはじめて測定され、以後、オクタデシルトリクロロシランの化学吸着単分子膜、LB 膜、アルカンチオールの自己組織化単分子膜など様々な単分子膜に応用されている。最近の研究対象は固体表面上に形成された単分子膜から高分子固体表面へと移行している。

（以上、先端の分析法 2004㈱エヌティエスより抜粋）

7）テラヘルツ時間領域分光法（terahertz time domain spectroscopy；THz－TDS）

1990 年代初頭に 100 フェムト秒以下の光パルスを発振するレーザが市販され、それまでは未開拓電磁波領域と呼ばれていた 0.1～10 テラヘルツ（10^{12} Hz)、波数にして 3.3～333 cm^{-1}領域の研究が精力的に展開されてきた。その中で、テラヘルツ時間領域分光法(THz－ TDS)という新しい分光法が開発された。

THz－TDS は、THz パルスをサンプルに入射させ、サンプルを透過した後の THz パルス波の波形を時間分解計測し、その波形をフーリエ変換することにより周波数ごとの振幅と位相を得るという新しい分光法である（図２－１８参照)。

これまでの分光装置において計測されるのは光の強度に関する情報であったが、THz－TDS 電磁波の波形そのものを計測する点が異なっている。分光測定法には、透過測定法と反射測定

法があり、電磁波の吸収の弱いサンプルは前者で､強いサンプルは後者で測定する。また、減衰全反射（ATR）測定も可能になり、測定範囲の拡大が期待される。各種サンプルの代表的な測定法を表２－５に示す。

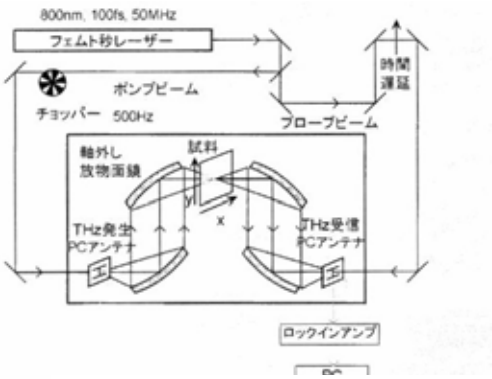


図 2-18 THz-TDS による分光ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ装置

（出典；光学, 34(9), p475, 2005）

表２－8　試料形態と測定方法

サンプル	測　定　法
気体	気体セル
固体	平板上に成形して測定
粉体	錠剤成形（必要に応じ、電磁波の透過性の高いポリエチレン粉末をバインダーとして錠剤化）
液体	液体セル

THz－TDS では、従来の赤外分光で検出される分子の振動エネルギー領域より低い振動モードが検出できる。エネルギーの低い振動モードとは弱い結合（水素結合やファンデルワールス力）をした大きな分子間の振動モードであり、新たな情報として今後の展開が期待される。現在、報文や研究会などで公表されている THz－TDS の応用の可能性を表２－９に示す。

表２－9　THz－TDS の適用分野と取得が期待される情報

対象材料・分野	取得が期待される情報
半導体（シリコン）	不純物（ドナー、アクセプター)、局在振動モード、格子振動
	プラズマ振動（キャリヤー密度、キャリヤー散乱)、
ＬＳＩ	配線の故障解析
有機半導体	プラズマ振動（キャリヤー密度、キャリヤー散乱）
セラミックス	誘電率、格子振動、ソフトフォノンモード、内部欠陥検査
超伝導体	電気伝導、超伝導ギャップ、局所超伝導現象
液体、溶液、水分	分子の運動性、吸着
ポリマー	誘電率、配向特性、結晶化速度、分子鎖相互作用
ナノコンポジット	マトリックス／ナノ粒子相互作用
医療・医薬品	結晶多形、構造解析、内視鏡、包装薬の誤成分チェック、
	病理サンプルのオンサイト診断、皮膚がんの早期発見、美肌診断
	医薬上代の多層コートの品質管理
バイオ	構造解析、分子間相互作用、生体高分子の機能解析、
	塩基相補対形成、酵素／ＤＮＡ認識
建築	壁内部の亀裂・腐食検査
セキュリティ	麻薬診断、爆発物診断、郵便物診断, 武器検査、地雷探査、
	有毒ガス検査
食品・農業	食品成分分析、鮮度検査、異物検査、水分含有量、

（出展：光学　34 巻９号（2005）p450,465 、ぶんせき　2005(6) p290 ）

2-3-2　センシングデバイス

１）イオンセンサー、電気化学センサー

ニュートラルキャリヤー型イオンセンサー

ニュートラルキャリヤーを用いるイオン選択性電極は 1966 年以来、継続して研究が進められている。2000 年以降に開発された電極はH^+ Ca^{2+} Mg^{2+} Co^{2+} Ni^{2+} Cu^{2+} Ag^+ Hg^{2+} Pb^{2+} Cd^{2+} La^{3+} Sm^{3+} Ce^{3+} 硫酸イオン　炭酸イオン　ハロゲン化物イオン　硝酸イオン　チオシアン酸イオン　有機イオンセンサーがあり、いずれも検出下限が 10^{-6}M程度である。

イオンチャンネルセンサー

細胞の内外で、例えば、Ca イオンは膜を隔てて３～５桁の濃度差で存在しており、Ca イオンチャンネルは、細胞膜表面の基質の選択的認識によって、ゲートが開いて多量のイオンが移

動し、情報の変換と増幅とを同時に、しかも化学的に行う。

この生体中でのイオンチャンネルの概念を導入したボルタンメトリーに基づくイオンチャンネルセンサーが開発され, DNA、グルタミン酸、リン酸イオン、高親水性物質などのイオンチャンネルセンサーの報告がある。以下にグアノシンヌクレオチドのセンサーを例に動作原理を示す。

グアノシンの核酸塩基部位と相補的な塩基対を形成するレセプターの単分子膜をグラッシーカーボン電極上に形成する。溶液中に予め電気化学活性のマーカ（フェロチアン酸イオン等）を入れておくと、基質（測定対象物質；グアノシンヌクレオチド）が存在しない場合にはマーカが単分子膜の間隔を通過して電極表面に達し、酸化還元電流が流れるが、基質が存在すると、化学選択的に単分子膜表面で電荷を帯びたヌクレオチド・レセプタ錯体が生成し、電荷・電荷反発によって電気化学活性マーカの通過量が減少（酸化還元電流の減少）する。

イオンチャンネルセンサーにおいては、測定対象イオンが電気化学活性である必要はない。

電気化学センサー

ポリオキソメタレート（POM）は高原子価の遷移金属イオンが酸性溶液中で酸素酸イオンや金属イオンと酸素原子を共有して縮合生成した金属酸化物クラスターであり、多電子可逆酸化還元を受ける特徴を有し、電極表面に修飾することができる。

ITO電極にポリスチレンスルフォン酸を吸着させた後、Co-POMとポリアクリルアミン塩酸塩を交互に吸着させて作成した電極がNOの電気化学センサーとして有用であることが判明した。感度は 10^{-5}〜10^{-9}Mと非常に高感度であり、共存するNO^{2-}やNO^{3-}の妨害を受けない。このように、金属含有三元錯体を導電性ポリマーに取り込むことにより新たな電気化学センサーやバイオセンサーへの展開が可能となった。

ウェアラブル化学センサー

柔らかい薄膜の機能性高分子膜を基板として半導体加工技術を施すことにより、柔軟性に富み、生体への応用が可能な各種のウェアラブル化学センサーが開発されている。例としてウェラブル酸素センサーの製法と応用例を示す。

製法；酸素ガスの透過能を持つ機能高分子の表面に半導体加工技術で白金電極と銀電極を形成し、銀電極を塩酸で処理して銀／塩化銀電極とした。次いで、メンブレンフィルターと金属溶着膜で KC l 電解液を包含させて熱溶着で接合して感応部とした。

応用例；本センサーを用いて、0〜8mg/L の溶存酸素を測定した。

酸素センサーの他に、親水性で多孔質のポリテトラフルオロエチレンの両面に電極を形成したウェラブル導電率センサーを開発し、ドライアイ患者の涙液の測定をし、有効性が確信されている。更に、涙から新たな生体情報を得る可能性があり、涙液グルコースセンサーなども開発

されている。

２）ガスセンサー

QCM センサー

QCM（Quartz Crystal Microbalance）センサーは、水晶板に電極を蒸着法あるいはスパッタ法で取り付けた水晶振動子の表面に多様な感応膜を形成し、ターゲット分子が吸着した質量に比例して発振周波数が減少することを利用したセンサーである。測定化学種に選択性のある感応膜を選ぶことにより特性が異なる様々なセンサーを容易に作成することができ、ガスセンサーとして数多く利用されてきた。センサーの感度は水晶振動子の基本周波数、電極の面積、水晶の弾性率および密度に依存する。通常は、AT カット 9MH z の発振周波数のものが利用されており、その感度は 1ng/Hz である。感度アップのために発振周波数を、27、50、77、100 M H z に上げた例もある。50MH z を使用すると、感度は 9MH z 使用時の約３０倍向上する。ＱＣMセンサーは溶液中での計測が可能となり、環境モニタリング法としての利用が増加している。一例を上げると、環境中のダイオキシン簡易測定がある。抗ダイオキシン抗体と安定剤を電極表面に固定化し、0.1～100 ng/ml の範囲で測定している。この感度は土壌の環境基準をモニタリングするには充分な感度といえる。

更に、QCMセンサーは高感度な生体高分子間の相互作用解析や分子認識法として注目を浴びている。水晶発振子の発振周波数 27MHzを用いると、0.6ng/cm^{2}レベルの検出が可能である。例えば、発振子の金基板上に糖脂質の単分子膜を固定化しておくと、レクチンとの結合過程が観測できるし、DNA一本鎖を固定化すればハイブリダイゼーションが、二本鎖DNAを固定化すれば転写因子などの塩基配列での特異的な結合が、レセプターやペプチドを固定化すれば蛋白質相互作用が定量的に測定できる。

ボールＳAW（ Surface Acoustic Wave ）センサー

球面上を伝播する表面波は、自然に細い平行ビームを形成して多重周回することがあり、これを利用して高感度なガスセンサーが開発された。従来のＳAWガスセンサーでは、発振回路にガスを吸着する感応膜を形成し、ガス吸着による発振周波数の変化を測定するものであるが、ボールＳAWセンサーでは、球面赤道部の多重周回路上に感応膜をできるだけ薄く（周波数 150MHz の場合、膜厚 50nm 以下）形成し、多重周回後に測定を行うと高感度測定が可能となる。ボールＳAWを水素センサーとして応用した例が報告されている。

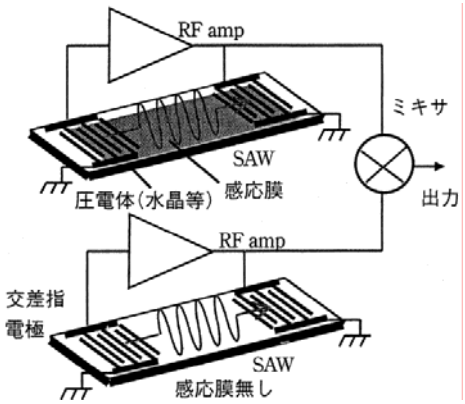


図２－１９　ＳＡＷガスセンサーの構造

（出典；化学と工業、59(1)，p8, 2006）

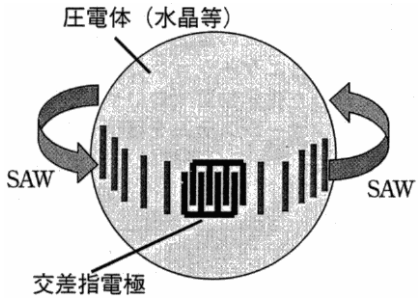


図２－２０　ボールＳＡＷデバイスの構造

（出典；化学と工業、59(1)，p8, 2006）

匂いセンサー

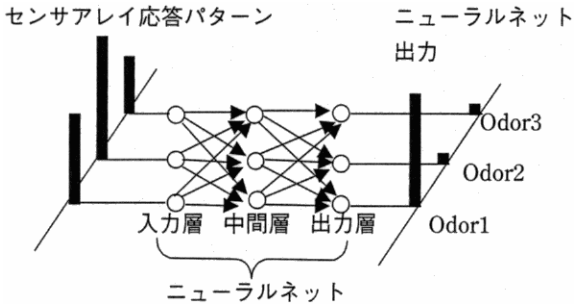


図 2-21 匂いセンサーの仕組み

（出典；化学と工業　59(1), p9, 2006 ）

生体内では、嗅細胞に分子が吸着し細胞が興奮し、分子の持つ化学的情報が電気信号に変換され､大脳の嗅覚領に達し､「匂い」の感覚が起こると言われている。近年、匂いセンサーである嗅覚受容体の遺伝子群が見つかり匂い認識の分子基盤が明らかになってくると共に、動物間の理想的な情報伝達手段であるフェロモン受容体の構造と機能が明らかになってきた。ヒトの嗅覚受容体は約３５０種類、匂い分子の数は数十万種といわれており、ヒトの五感の中で嗅覚のみが「人工的なものさし」がなかった。

匂いセンサーの仕組みは、図２－２１に示すように、特性の異なる複数のセンサーの出力パターンをパターン認識する。

パターン認識には、多変量解析法、バックプロパゲーション法、LVQ（Learning Vector Quantazation）法、RBF（Radial Basis Function）法等のニューラルネットワークが用いられる。ニューラルネットワークの手順および処理については省略するが、複数回の測定データを用いて繰り返しネットワークの学習をさせて匂いセンサーが出来上がる。匂いセンサーは最終的には「人工電子鼻（Electronic nose system）」の開発を目指している。

人工電子鼻は、環境モニタリング、医療診断・健康モニタリング、自然生産物の同定、食品・飲料品の鮮度監視、品質管理や産地識別、化粧品の品質管理、地雷探索など広範囲な応用が期

待される。

匂いセンサーに使われるセンサーを表２－10 に示す。

表２－10　匂いセンサーに使われるセンサーの種類と出力

セ　ン　サ　ー	計　　測
水晶振動子ガスセンサー	**水晶振動子上に感応膜を塗布し、ガス吸着後の質量負荷効果による共鳴周波数変化を計測**
SAW ガスセンサー	**高周波フィルター素子上に感応膜を塗布し、ガス吸着後の質量負荷効果による発振周波数変化を計測**
カンチレバー型方ガスセンサー	**周波数変化**
FPW 型ガスセンサー	**周波数変化**
半導体ガスセンサー	半導体表面へのガス吸着による電気抵抗値の変化
導電性高分子ポリマー	**導電性ポリマーへのガス吸着による電気抵抗値の変化**
Carbon black polymer composite	**ポリマーにカーボンブラックを分散させて、ガス吸着による電気抵抗の変化を計測**
MOF FET ガスセンサー	**閾値電圧変化**
質量分析計	**マススペクトラム**
イオンマススペクトル	**イオンマススペクトラム**
ガスクロマトグラフ	**各検出器に依存**
光ファイバー（蛍光）	**色素へのガス吸着による発光特性の変化を計測**
光センサ　（ＳＰＲセンサー）	**金属表面の感応部へガス吸着による屈折率変化を計測**
電気化学センサー	**電流変化**

SAW ; Surface Acoustic Wave, FPR ; Flexural Plate Wave

（出展；化学と工業、59(1), p8, 2006）

生体材料を使ったガスセンサー（バイオスニファー）

生体材料は、気相では認識機能が徐々に失われることから、気相計測に利用された例は極めて少ない。しかしながら、生体材料の機能を維持しながら気相計測を行うことが可能なガスセンサー（バイオスニファー）が開発され、生体臭計測に応用されている。報告されているバイオスニファーには①酸素電極の感応部にアルコール酸化酵素の固定化膜を装着したアルコールガスセンサー、②薬物代謝酵素をセンサーに組み込み、嗅覚にて認識できない化学物質を計測するセンサー、具体的には魚臭成分であるトリメチルアミンを酸化型に変換するフラビン含有

モノオキシナーズを利用したバイオスニファー、③酸素感応型光ファイバーとアルコール酸化酵素とを組み合わせた光ファバー型アルコールガスセンサーなどがある。
以上のような匂いセンサーを用いて、りんご臭とバナナ臭の識別、口臭原因物質（硫化水素臭、メチルメルカプタン臭、ジメチルサルファイド臭）の識別、４種類のスペアミント臭の識別などに関する報告があった。

一方、人の五感で感じる匂いは多数の嗅覚細胞による応答パターンの複合であり、特性の異なる複数センサーの出力パターンをニューラルネットワークに入力して処理する匂いセンサーシステムも報告されている。動物のフェロモンの研究から特性の異なるセンサーを組み合わせた大規模なアレイを実現すると多種多様な匂いセンサーシステムができる可能性がある。

３）ナノデバイスおよびナノプローブ

ナノテクノロジーを応用したナノバイオデバイスの研究領域が急速に展開され、化学、生化学、創薬、医療などの分野で、従来技術では不可能であった生体関連物質を簡易・高感度・高選択性で計測するために新たな機能材料が開発されている。本章では、これらの機能材料とそれらを用いたセンサーについて述べる。

DNA や蛋白質解析は、生体高分子を分子量のサイズで識別することより始まる。例えば、DNA 分子の慣性半径は、100 塩基対で 12nm, 1,000 塩基対で 70nm, 10,000 塩基対で 240nm 程度である。これらの生体高分子情報を基に開発されたナノデバイスを以下に示す。

ナノポア

薄膜を貫通した nm サイズの孔が製作された。これを利用して、電解質が入った２個のチャンバーをナノポア薄膜で仕切り、電力間に電圧を印加してナノポアを流れる電流をモニターすると、生体分子のナノポア通過を電流変化として観測できる。

カンチレバー

表面に金属薄膜を形成したシリコンや窒化シリコンをベースに MEMS（NEMS）の技術を用いて作成された先端がマイクロメータからナノメータレベルの微小カンチレバーに生体関連物質を固定化し、固定化された生体分子と試料との相互作用に基づくレバーのたわみを偏光方式で計測する。このような感知レバーを 1,000 個集積化したデバイスも開発されている。

ナノ粒子とマイクロギャップ電極

金ナノ粒子上に DNA プローブを固定化し、ターゲットとなる DNA と二本鎖形成を行わせて金ナノ粒子を凝集させ、色調の変化から DNA ハイブリダイゼーションの検出を行う。更に、20μm の電極ギャップには第１の DNA を固定化し金ナノ粒子上には第２の DNA を固定化し

た系を用いて、500ｆM のターゲット DNA の検出に成功している。

ナノピラー

基板上にマイクロ～ナノメーターサイズの柱状構造体（ナノピラー）を形成し、DNA 解析に応用する研究が行われている。ナノピラーの基板には、シリコン、窒化シリコン、石英、ポリジメチルシロキサンなどが用いられる。ナノピラーは、分子マトリックスやビーズなど電気泳動や HPLC などで使用されている分離媒体の代替として期待される。応用例として、直径 200nm,高さ 5000nm,間隔 400nm のナノピラーを用いて電気泳動を行い、165.6kb の T4DNA と 48.5kb のλDNA を分離した。

量子ドット

直径 2～5nm 程度の無機半導体材料で形成された微粒子で、紫外線を照射するとその直径に応じて紫から赤までの可視領域の蛍光を発する。量子ドットは微粒子であるために細胞内に取り込まれるので応用範囲が広い。例えば、遺伝子治療のための遺伝子を量子ドットで蛍光ラベル化してがん細胞に導入すると、導入状況を蛍光顕微鏡でイメージングできる。さらに、量子ドットを用いて、がん細胞を認識する抗体と量子ドットのコンジュゲートを作成してがん細胞を高精度に識別する技術、量子ドットの光特性を利用してがん細胞を特異的に細胞死させる技術,量子ドットのバンド構造を制御した近赤外蛍光領域での観察技術などが進んでいる。

DNA ナノピンセット

プローブ先端が約 10nm のピンセットで、マイクロアクチュエーターで開閉させることができる。このピンセットで１分子の DNA を自在にハンドリングできる。

マイクロバルブ

マイクロ化学／生化学分析においては、扱う流体の液量はμL～ｎL であり、流路を制御するバルブも無効体積が無くクリークフリーが要求される。PDMS を用いて成形したニューマチック型マイクロバルブが実現している。

マイクロミキサー

液体の混合が分子の拡散でしか起こりにくいマイクロ流路において、高効率のマイクロミキサーが開発された。それは液体間の表面積を増やすために、幅が狭くて深い高アスペクト比断面を持つ流路を使用することで高効率ミキシングを実現している。

マイクロメッシュフィルター

生化学分析システムの導入部に設置するフィルターを想定して３次元網目構造のフィルターが開発された。このフィルターは金属パターンを形成したガラス基盤に厚膜フォトレジストを塗布し、裏面より角度を変えて露光することにより製作され、網目の太さ 10μｍ（メッシュの穴部分は 10μｍ以下)でアスペクト比 20 以上である。細胞の分離などへの応用が期待される。

共焦点レーザ走査顕微鏡や走査プローブ顕微鏡においては解像度の向上や新たな化学的情報の取得、あるいは生体高分子の濃度分布やその可視化などを目的とした各種のプローブが開発されている。以下にこれらの一例を示す。

蛍光プローブ

生細胞内や組織内のカルシウムイオン濃度を可視化して解析するプローブ“fura-2”は神経細胞、海馬、心筋などでのカルシウム動態を解析するためには優れたプローブである。fura-2に続く蛍光プローブがボトムアップ型で分子設計・合成・評価・商品化されている。
それらには、細胞や組織内に存在する金属イオン、pH、各種酵素活性、活性酸素、一酸化窒素、などの濃度を可視化する小分子蛍光プローブと細胞内の化学結合の切断などを観察するプローブや蛋白質のりん酸化を可視化するプローブの開発も取り進められている。

図２－２２を用いて蛍光共鳴エレルギー移動（FRET）に基づく蛍光プローブについて簡単に述べる。蛍光プローブの中に２個の異なる蛍光蛋白質 YFP と CFP がターゲット分子と結合する部位 PHD を介して存在しており、ターゲット分子と結合する前では、YFP と CFP は比較的離れた位置にいる。したがって、蛍光蛋白質 CFP を 440nm で励起すると、CFP から 480nm の蛍光が発する。PHD がターゲット分子と結合すると、プローブ分子のコンフォーメーションが変化し、CFP と YFP との距離が接近するため、CFP を励起するとエネルギー移動により CFP からの蛍光を観察されず、YFP から 535nm の蛍光が観察される。このように、ドナー化合物（CFP）とアクセプター化合物（YFP）が近い位置（～10 nm）にあると、分子内エネルギー移動が起こり、ドナーを励起してもアクセプターから蛍光が放射される現象(FRET 現象)を利用したプローブである。

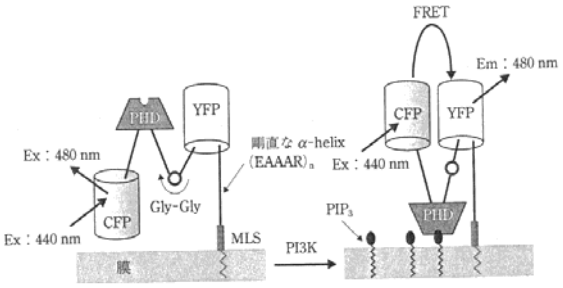


図 2-22

PIP3 を可視化検出する FRET 型蛍光ﾌﾟﾛｰﾌﾞ

（出典；実験医学、22（15）、p2141、2004）

現在、開発されている蛍光プローブを表２－１１に示す。

表２－１１　蛍光プローブ

対象物	原理など	用途
金属イオン	金属イオンとの結合により、蛍光変色	細胞内、組織内のイオンの動態
		Ca^{2+} ，Mg^{2+} ，Zn^{2+}，Al^{3+}
	マルチイオン観察（同場所・同時）	Ca^{2+}・Mg^{2+}

	二光子吸収断面積　（高感度化）	Mg^{2+}
pH	pH に応答して蛍光変色	細胞、組織の pH イメージング
活性酸素系	活性酸素、次亜塩素酸、過酸化物に応答して蛍光発光	
一酸化窒素		血管弛緩因子であるＮＯ
PO_4^{3-}	FRET型蛍光	ﾎｽﾌｧｼﾞﾙｲﾉｼﾄｰﾙ 3,4,5-三りん酸　（PIP_3）
抗原・抗体	３色プローブ（化学発光）	マルチイムノアッセイ
蛍光色素	近赤外領域に吸収を持つ蛍光色素	*in vivo* で広範囲蛍光観察（例、マウス一匹）
核酸の相補性	核酸塩基の ATGC と選択的に結合	一塩基多型の解析

蛍光プローブと類似した目的で蛍光蛋白質が使用される。代表的な蛍光蛋白質に GFP(Green Fluorescent Protein)がある。蛍光蛋白質は遺伝子操作で簡単に導入でき、発現部位のコントロールも可能であり、色調も青から赤まで種類も多く開発されている。蛍光蛋白質はマルチカラーイメージングや蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を利用するイメージング用として盛んに研究されている。しかし、蛍光蛋白質は分子量サイズが系に影響を与える場合や発現の有無に依存することなどのデメッリもある。小分子蛍光プローブの持つ分子量が小さいというメリット、化学修飾が可能であることから様々なタイプのものが入手できること、発現を待つ必要がないことなどを考慮し、目的に即して使い分けられている。

質量分析用プローブ

質量分析では、ターゲットを効率よくイオン化することと、ターゲット以外の分子イオンを発生させないイオン化技術が望まれる。これらの機能を付加して質量分析の精度や選択性を向上させるためのプローブが開発されている。それらを表２－１２に示す。

表２－１２　MS 用プローブ

対象質	原　　理	用　　途
イオン定量用	各金属イオンを＋１価にして飛ばすプローブ	アミノ酸、DNA の各塩基用
H^+　付加	H^+を付加し、MH^+イオンを形成 核酸塩基の A.T.C.G を選択的にイオン化	低分子用、核酸用、プロテイン（アレルゲン）用
ﾅﾉﾄﾞｯﾄﾀｰｹﾞｯﾄﾌﾟﾚｰﾄ	30nm の白金ドットを 60～120nm 間隔で配置	MALDI 法の感度と再現性向上

表面増強ラマン散乱（SERS）用ナノプローブ

SERS は近年注目されている単一分子計測法であり、応用範囲拡大のための多くの機能性プローブ（化学探針）の開発が望まれており、その一端を示す。

試料表面の任意の位置で SERS を観察するプローブが開発された。このプローブはコアサイズ 600μm の光ファイバーの先端をレーザ溶融法により 100nm まで先鋭化し、その表面に島状に銀膜を蒸着したのもで、試料に接触させると SERS 効果が誘起され、著しく増強したラマン散乱が検出された。比較的精度よく作成できるので、SERS の応用範囲拡大と共に、再現性向上にも寄与すると考えられる。

SPM プローブ

分子探針は、プローブの下地金属に自己組織化単分子膜を修飾して作成されるが、導電性ポリマーやカーボンナノチューブを探針として用いても化学的選択性が得られる。

具体的には、4-mercaptopyyridene の自己組織化単分子膜で修飾した分子探針では試料の水酸基のみの顕微鏡画像が得られた。また、４種類の核酸塩基誘導体で修飾した分子探針を用いると、修飾した塩基と相補塩基対（例えば、cytosine と guanine, adenine と uracil ）のみが選択的に明るく観察できる。これは、相補的な塩基対の間で特異的な多点水素結合を通じてトンネル電流が促進されたためと考えられる。

SPM マルチプローブ

一本で、電気化学・近接場光学・原子間力観察が可能なプローブが開発され、１スキャンで３モードの物理的、化学的情報の取得が可能となった（図２－２３）。

このプローブは、光ファイバーをベースとし金蒸着膜の上にポリアクリル酸でコーティングし電極先端部まで選択的に絶縁してある。特に先端開口部はフォーカスドイオンビームエッチングにより 100nm 以下で制御されており、高水平分解能で蛍光・偏光が測定可能となっている。電気化学顕微鏡用のプローブは細胞関連の生体分子をより多くイメージングできるように、高い選択性の付加や電位範囲の拡大、触媒作用の実現が可能な材料開発が必要･不可欠であり、平坦な薄膜電極が採用されている。薄膜には、ITO スパッタ膜、ECR スパッタカーボン膜、RF スパッタ膜が採用された。

ITO スパッタ膜は電気化学顕微鏡用としても使用可能であり、神経伝達物質であるドーパミンのアスコルビン酸や尿酸に対する高い選択性が得られる。ECR スパッタカーボン膜はナノレベルでの平坦性に優れ、高い酸化電位の生体分子の検出が可能で、核酸の ATGC やヌクレオチドの酸化電位を決定できるため、今まで困難であった酸化電位の高い生体分子のイメージングが期待される。一方、カーボンと金属を共スパッタすると、過酸化水素や糖に対して電極触媒活性が高い安定な金属ナノ粒子が分散したカーボン膜が得られ、新たなカーボンナノ電極とし

ての応用が期待される。

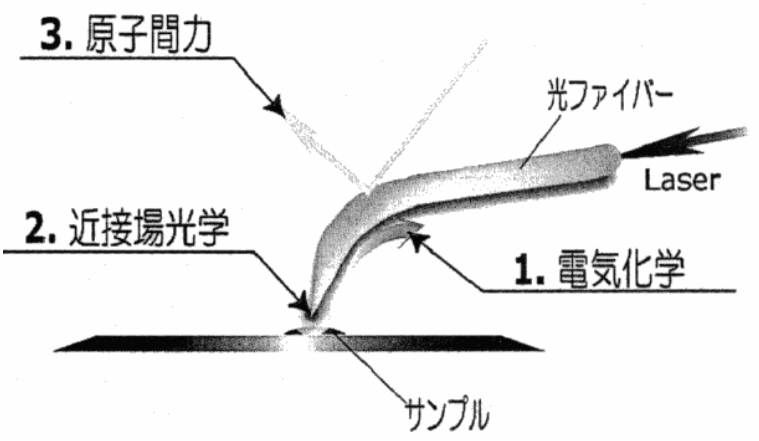


図２－２３　電気化学・近接場光学・原子間力観察用 SPM ﾏﾙﾁﾌﾟﾛｰﾌﾞ

（出典；Nano-Micro Bioanalysis Dec.5,2005 p5, 科学技術新興機構 ）

４）バイオセンサー

バイオセンサーについては、古くから研究されており、本章では、マイクロあるいはナノテクノロジーを用いた新しいバイオセンサーについて述べる。

マイクロチップ

蛋白質や生体関連試料を任意の位置に複数個固定化できるようになり、バイオチップ、ＤＮＡチップ、プロテインチップ、糖鎖チップ、細胞チップ、アレルゲンチップなど機能あるいは用途によって様々な名称でチップが研究され報告されている。その一部を表２－１３に示す。

表 2-13 マイクロチップの種類と機能と用途

名　　称	測 定 項 目	測 定 原 理	用 途･特 長
メディカルチップ	Na+, K+, 血糖, 乳糖 pH アレルゲン	イオン選択性電極 酵素センサー 多数の蛋白質を固定化	ベッドサイドでの簡易検査
超小型血液診断チップ	赤血球、白血球、 ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ	吸光光度検出	在宅検査
遺伝子診断ﾁｯﾌﾟ	遺伝子	１０チャネル電気泳動 レーザ蛍光検出	感染症診断、がん診断、 高血圧診断、ゲノム多型解析

プロテインチップ プロテインシステムチップ 自己組織化ﾌﾟﾛﾃｲﾝｱﾚｲ	蛋白質 蛋白質相互作用	IEF/SDS-PAGE 二次元電気泳動 SELDI-TOF-MS ELISA	蛋白質の網羅的解析 蛋白質発現 各種がん診断 疾患マーカー、腫瘍マーカー 妊娠診断、インフルエンザ診断 アルコール依存症、 薬剤安定性評価
ヘルスケアチップ	Na+, K+, 尿素窒素 GOT, γ-GTP	電気化学検出、 吸光光度検出	在宅診断、無痛針、
pH ｲﾒｰｼﾞｾﾝｻｰﾁｯﾌﾟ	pH	pH ｾﾝｻｰｱﾚｲ (LAP センサー)	pH の二次元ﾏｯﾌﾟ
DNA ﾁｯﾌﾟ	DNA	ｱﾝﾍﾟﾛﾒﾄﾘ 蛍光検出 酸化還元電極	一塩基多型
電気泳動ﾁｯﾌﾟ	蛋白質、糖鎖	MS、蛍光検出	蛋白質の分離･分析
マイクロ TAS	各種	TLS、TLS－MS 蛍光法、吸光光度法、 電気化学検出	環境分析、ガン診断、 カテコールアミン、 アスコルビン酸、薬剤安定化試験、各種前処理

SELDI-TOF-MS（surface-enhanced laser desorption and ionization time-flight mass spectroscope）は MALDI 法の改良型でのひとつで、金属板の表面に様々な化学的、生物的修飾を施し、直接添加された生体試料の中から目的とする蛋白質群を選択的に分離･捕捉した後、レーザで脱離･イオン化して TOF-MS で測定する方法で血清資料などの分析に効果的である。

表面プラズモン共鳴（SPR）センサー

創薬のターゲットとなる疾患の仕組みを分子レベルで解明するためには、生体分子間の相互作用を正確に把握しておくことが極めて重要であり、SPR 現象を利用した解析が基礎研究から創薬のスクリーニングまでの広い範囲で用いられている。

図２－２４　に SPR の検出系の模式図を示す。金の薄膜がコートされたセンサーチップに

プリズムを介してガラス側から全反射条件で偏光を照射すると、反射光の特定の反射角度にエネルギーが低下した部分が観測される。

この反射角度は、金薄膜の表面およびそのごく近傍の屈折率変化に依存している。即ち、センサーチップ上に固定化したリガンドがアナライトと結合すると表面の屈折率変化が生じ、反射光のエネルギーが低下した部分の角度がシフトする。角度変化と重量変化の関係はセンサーチップの系によって異なるが、0.1 度の角度変化が凡そ 1ng/mm^{2}に相当する。センサーチップは固定化したリガンドを洗浄し再使用される。

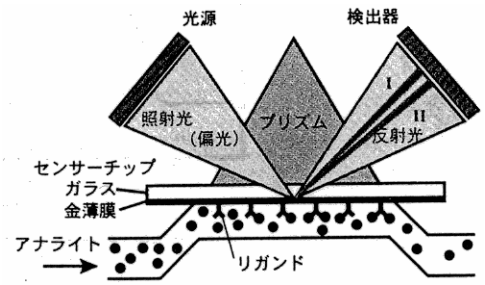


図 2-24　SPR 検出系

出典；ファルマシア，41(2), p149,2005）

SPR を用いた相互作用の解析に関しては既に多くの報告がなされており本章では省略し、文献で報告されている“ SPR センサーの現時点における利点と限界 ”について表２－１４に記す。

表２－１４　SPR センサーを用いた測定の利点と限界

利点

1. 検出のために試料の標識を必要としない
2. 結合速度と解離速度をリアルタイムに測定できる
3. 解析時間が短く、測定の自動化が容易である
4. 定アフィニティの検出が可能である
5. 比較的少量の試料で測定が可能

限界

1. 低分子量化合物（150 以下）には適用できない
2. 測定可能な解離定数の範囲が　10^{-11}～10^{-3}である
3. リガンドの固定化法の選択が重要である
4. 同時測定できる試料数が限られている

（出典；ファルマシア　41(2), p149,(2005)）

SPR バイオセンサーのハイスループットスクリーニング（HTS）においては、多数の化合物からヒットした化合物を探索するということより、得られ多ヒット化合物の特性を正確に評価することを目的としており、研究者が期待するハイスループット性が得られてはいない。しかしながら、多チャンネルに対応できるマイクロ流路系の開発技術の進歩により HTS に対応する SPR バイオセンサーが開発され、有効な創薬ツールとして活用される可能性は高い。

２－３－３　単一分子（単一細胞）計測技術

細胞や生体高分子の機能を解析するために、単一の分子や細胞を検出する技術が必要になってきた。別の角度からいえば、単一の分子や細胞の観察が研究対象となり得るほど、技術が進歩してきたと言える。例えば学会で「１分子 GFP（蛍光蛋白質の一種）イメージング」というセッションが開催され、

(ア) 生細胞中での１分子 GFP イメージングの展開

(イ) １分子蛍光イメージング法による蛋白質間相互作用解析

(ウ) 細胞内１分子イメージングと分子定量解析

(エ) １分子蛍光法による、クラスリン被覆ピットアダプター分子 AP2 の集合過程の可視化解析

(オ) 信号伝達ラフトの１分子可視化解析

というように、GFP だけでもこのような技術発表が見られる。しかしながら、単一の分子や細胞の観察を実現するためには一層の高感度化が要求され、現在では限られた装置・手法のみが実現している。表 2-15 に単一分子計測を実現した方法を挙げる

表２－１５　単一分子計測法

方　　法	概　　要
レーザ誘起蛍光顕微鏡	溶液中でブラウン運動をしている単一ローダミン６G を測定
共焦点蛍光顕微鏡	
蛍光相関分光法	グルココルチコイドレセプター（蛋白質が外部刺激により核に移行し、転写を開始する過程の解析
表面増強ラマン散乱	**35nmφ 銀微粒子に吸着した単一ローダミン6G**
走査型近接場光学顕微鏡	**単一分子の配向 (偏光励起･蛍光測定)**
高速走査型近接場分光法	有機分子の会合体の励起寿命ナノスケール構造体の高速現象の解明　（時間分解能 50fs, 空間分解能　50-100nm）
全反射蛍光顕微鏡	情報伝達分子間の認識反応を１分子計測 上皮成長因子 EGF を蛍光標識し、EGF 受容体に結合させ測定
熱レンズ顕微鏡	**ポルフィリン鉛錯体　0.4 分子を計測**
原子間力顕微鏡	**蛍光染色した蛋白質 (画像取得;数 min)**
高速原子間力顕微鏡	**蛍光染色した蛋白質 (画像取得;数十 msec)**

２－３－４　食品の安全に関する計測

日常生活において、安全と信じられている食品でも、毒物混入など事故が時折発生し、世界的な関心事となっている。食の安全を脅かす項目として、①微生物の繁殖、②有毒な化学物質の混入、③残留農薬、④放射線などによる細胞の変異などが考えられるが、食品の安全に関する計測の重要なポイントは、これらの食品がヒトの口に入る前に安全性がチェックされなければならない点である。

微生物の繁殖については、現在では分析機器の範疇ではないと考えられており、顕微鏡下で微生物数をカウントする方法やスクリーニングを目的としたアッセイ法などが行われている。これらは、検査スピードあるいは定量性という面では課題は多い。微生物が放出する化学物質あるいは化学物質群に着目した高速な自動分析の報告は無い。残留農薬や有害な化学物質が混入していたということを調査することは現在の分析・計測技術で充分に可能であるが、予防を目的とした分析・計測という点では処理能力には限界がある。

微生物や有害化学物質は処理能力が課題であるのに対し、放射線照射の有無判定はセンシング技術に課題がある。以下に、放射線照射食品の計測の現状と課題について述べる。

電離放射線の生物作用を利用する食品の殺菌や殺虫、農作物の発芽制御や熟度調整などの方法がある。適正な管理下で限定された線源を用いて照射された食品は、それ自体が放射能を帯びる可能性は無く、健全性も損なわれないことがWHOやIAEAなどの国際機関によって確認されており、照射食品の国際基準が定められている。例えば、加熱殺菌が不向きな香辛料や乾燥ハーブの殺菌、病原性大腸菌O157の毒菌対策や臭化メチル薫蒸による殺菌の代替法などが注目されている。このような状況下で、食品流通の適正管理と表示保証のために食品照射の有無を判断する検査方法の確立が不可欠である。現在、食品照射の有無を検知する法として、物理的方法（電子状態の変化やラジカル形成を検知)、化学的方法（食品照射により分解で生成する化合物を検知)、DNA法（DNA鎖の切断・損傷を検知)、生化学的方法（微生物の生菌比率を検知）などがあり、欧州ではCEN標準法が定まっている。CENの標準準分析法を表２－１６　に示す。

表２－１６　欧州の食品照射の有無の確認法

測定項目	測定方法	規格	測定対象
炭化水素測定	GC	EN1784	肉類、ｱﾎﾞｶﾞﾄﾞ、ﾏﾝｺﾞ、ﾊﾟﾊﾟｲﾔ、ｶﾏﾝﾍﾞｰﾙﾁｰｽﾞ
2-ｱﾙｷﾙｼｸﾛﾌﾞﾀﾉﾝ類	GC/MS	EN1785	鶏肉、豚肉、卵、ｻｹ、ｶﾏﾝﾍﾞｰﾙﾁｰｽﾞ

骨	ESR	EN1786	肉類、魚（ﾏｽ）、カエルの足
セルロース	ESR	EN1787	ﾊﾟﾌﾟﾘｶ粉末、ﾋﾟｽﾀﾁｵﾅｯﾂの殻、 ｲﾁｺﾞ
ケイ酸塩	光ﾙﾐﾈｯｾﾝｽ	EN1788	ﾊｰﾌﾞ、ｽﾊﾟｲｽ類、ｴﾋﾞ、貝類、 生鮮＆乾燥野菜、ｼﾞｬｶﾞｲﾓ
糖結晶	ESR	EN13708	乾燥ﾊﾟﾊﾟｲﾔ、乾燥ﾏﾝｺﾞ、 乾燥ｲﾁｼﾞｸ、干しﾌﾞﾄﾞｳ
ケイ酸塩、ｶﾙｼｳﾑ、 ﾋﾄﾞﾛｷｼｱﾊﾟﾀｲﾄ	光励起 ﾙﾐﾈｾﾝｽ	EN13751	ﾊｰﾌﾞ、ｽﾊﾟｲｽ類、貝類
生菌数	DEFT/APC	EN13783	ﾊｰﾌﾞ、ｽﾊﾟｲｽ
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	DNA ｱｯｾｲ	ER13784	鶏肉、豚肉、 植物細胞（種子類）
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	LAL/GNB	EPrN14569	鶏肉

日本では馬鈴薯の発芽抑制のためのγ腺照射以外は禁じられており、食品照射の認知度が低いが、世界的には食品照射技術の実用化が進んでいる。そしてかつては不可能と言われた照射処理の判別についても欧州を中心に研究が進められている。しかしながら
検知には多くの課題を残している。例えば、ESR 法や熱ルミネセンス法などで検出する項目は経時的にシグナルが減衰する性質のものであり、流通期間の長い例えば香辛料などでは完全に検知できてはいないし、他の方法においても、検査結果が陰性であっても、“ 放射線照射がなされていないこと ” を保証するまでには至っていない。更に、加工食品中に混入した照射原料の判別や禁止されている再照射の識別も現状では極めて困難である。迅速で高感度な検出方法が必要とされる。

２－３－５　ユニバーサルデザイン

これまでに述べた高機能・高性能な分析・計測システムとは異なる観点から次世代分析・計測システムを目指した研究が展開されている。それは、熟練技術者の育成不足から各種産業界で各種製品のユニバーサルデザイン化といわれるものであり、鉄鋼分析のスキルフリー化などがそれに該当する。更には、少子高齢化や身障者支援といった幅広い層を対象とした分析機器の創案や創製および普及の必要性が指摘されている。

２－３－６　イメージング

X 線透視像、X 線 CT、MRI、超音波、ポジトロンＣＴなどの診断用画像計測技術の保健・医療分野への貢献は極めて大きいといえるが、これからの画像計測は、形態情報の提供から機能情報、更には生理・生化学的情報へと拡大しつつある。本節では、機能情報、生理・生化学情報の取得を目指したイメージング技術の現状と動向について述べる。（蛍光プローブや SPM を用いたイメージングはナノプローブや単一分子測定の項で述べたので省略する）

陽電子放射断層画像撮影法（positron emission tomography　PET）

PETはポジトロンを放出する短寿命放射核でラベル化された放射性薬剤を体内に投与し、180度の方向に同時に照射されるγ線をγ線シンチレータと光電子増倍管からなるPET検出器で検出して体内分布をコンピュータにより画像化する方法である。PETで用いるポジトロン放出核種は ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{76}Br で何れも半減期は 2～110 分（^{76}Brだけは 16 時間）と短いため、施設内にサイクロトロンを設置し、自家生産が必要である。

PET は従来の MRI や X 線 CT と比べて

- MRI、X 線 CT が形態情報の取得であることに比し、生体の機能情報を取得する
- 各々のトレーサーの特徴を活かして血流・代謝・受容体の定量的な測定が可能
- 放射性薬剤を使用するため、作業従事者は放射線被曝を受ける
- PET のトレーサー投与量は MRI，X 線 CT に比較して少量であり、受験者の負荷を軽減
- 時間分解能や空間分解能は MRI および C 線 CT に劣る

PET の最大の特長は適切なトレーサーを用いることにより、生体内の標的分子の局在部位やその動態を直接観察できることであり、標的受容体の分子画像化も可能性がある。

今後は、高画質の画像取得のためのハード、ソフトの発展が必要であると共に、高機能標識薬剤の開発が必要となる。

電子線トモグラフィ（3D-TEM）

細胞の中の微細構造とそれを形成する分子の形を透過型電子顕微鏡の手法で可視化する研究が進められている。電子線トモグラフィーは、様々な角度から撮影して TEM 像を取得し、この像を基にしてコンピュータ上に三次元画像を再構築するものである。

手順は、①電子線が透過可能な厚み（10～100nm）の試料に対して角度を変えながら TEM 像を撮影②取得画像について、“ ラドン定理 ” に従って数値変換（フーリエ変換）を行う。③撮影角度を基にして、フーリエ変換後のデータを三次元化する。④三次元化したデータを逆フーリエ変換して、実空間の三次元像を再構築する。

電子顕微鏡で撮影される生体試料は、精製した蛋白質を染色固定したもの、組織、細胞の切片を染色したもの、細胞膜面に金属を蒸着させて型をとったレプリカが主に使われるが、最近“ 氷

包埋法 ”が開発され、鮮明な画像が得られるようになった。氷包埋法とは、試料を-160～-170℃の液化エタン中に浸し、非晶質構造の氷中に固定する方法である。この氷の中に浮かんだ試料をそのまま電子顕微鏡に挿入し水和している生体分子を “ 生 ” で観察する（クライオ電子顕微鏡)。この方法を用いて、ナノレベルの解析が可能であることが報告され、細胞表面に存在するインテグリンの断層像撮影に成功した報告や細胞膜裏打ち構造の定量的解析の報告があった。細胞膜裏打ち構造は急速冷凍・免疫レプリカ電顕法と呼ばれる方法を用い、細胞膜から 6nm 以内にあって多くの膜貫通型蛋白質の拡散抑制に働いているアクチン膜骨格の網目像を取得し、メッシュサイズを求めている。

光トモグラフィー

X 線、電子線、陽子線よりも生体に優しい光で断層像を取得する研究が展開されている。光トモグラフィーは生体組織から透過光または散乱光を検出することによって光透過トモグラフィーと光反射トモグラフィーに分類される。

光透過トモグラフィーの一つである光マンモグラフィーは放射線による被曝の危険性が無く、安全な画像診断であるが腫瘍の良性／悪性の判定ができない。分光分析による腫瘍の良性／悪性の判定が今後の課題である。既に、800nm 付近の近赤外線を用いて、組織内ヘモグロビンの分光機能を付加した光マンモグラフィが開発されている。更に、近赤外域分光型光 CT は脳内酸素と血量変化の画像化が可能となり、新生児を対象とした非侵襲モニターとして実用化されている。

光反射トモグラフィー技術の中で、広帯域光源の低干渉特性を利用して、*in vivo* 生体のミクロン構造の断層計測を可能にした光コヒーレンストモグラフィー法（**OCT**）が注目を浴びている。本装置は本来、眼科の臨床用として開発されたが、内視鏡タイプが開発されると胃がんや大腸がんの診断に効力を発揮すると期待される。更に MEMS 技術などとの融合により末梢神経のイメージングなどにも期待が広がる。

蛍光分子性トモグラフィー（FMT）

蛍光プローブを用いた光トモグラフィー(Fluorescence Molecular Tomography； FMT)は最近開発されたイメージング技術で、理論的には表皮から 7-14 cm の深さでの測定が可能である。近赤外線を用いて生体の断層像を得るもので、MRI やＸ線 CT のような大型の装置を必要とせず、人体への影響も少ない方法であり、新生児へも適用できる。

具体的には、組織表面での蛍光測定から、多重散乱している均質な媒質中の数mm内部に隠された蛍光物質（例えば、腫瘍）の位置を決める方法であり、拡散方程式を含んだ統計モデルを使い、画像再構築には逆拡散法に基づいた手法を採用している。

葉酸塩インドシアニン色素で染色したマウスの腫瘍を近赤外顕微鏡でマウス全身を計測し、

腫瘍の断層像を得ている。

今後、創薬におけるスクリーニング方法や脳や遺伝子などの機能可視化する方法として注目されている。

Stimulated Emission Depletion (STED)

肉眼で見えない画像をセンサーシステムとコンピュター画像処理により可視化した技術である。ハードウエアはレンズアレイ、フィルタ、ディジタルミラーアレイ検出器より構成される。現状では、量子カスケードレーザと STED 検出器の組み合わせがベストで、生体試料の三次元多重波長像への応用が期待されている。以下に報告の概要を羅列する。

・蛍光分子をﾌﾟﾛｰﾌﾞとして用い、蛍光顕微鏡の焦点面の空間分解能を 18nm（使用波長の 1/50）まで上げることができた。

・走査型共焦点蛍光顕微鏡に２つの同調光ﾊﾟﾙｽ列を用いる。第一のﾊﾟﾙｽは励起光ﾊﾟﾙｽ（連続照射)、第二のﾊﾟﾙｽは STED のための強いﾊﾟﾙｽ光(蛍光ｽﾍﾟｸﾄﾙの長波長側末端に近い光で 250HZ で on/off させる。STED ﾊﾟﾙｽ照射により、蛍光は対数減衰するが、STED 光が遮断されると、再び蛍光が観測される。その強度変化を単一分子レベルで検出。

・従来の光学顕微鏡の分解能は回折によって最小 180nm,高軸方向に最小 500nm という制約があったが、近年、距離分解能が３～７倍向上した。更に回折限界を打破する原理が発見された。その代表が STED であり、ﾅﾉｽｹｰﾙ画像の実現可能性がでてきた。

・回折限界を大幅に下回る空間分解能を持つ免疫蛍光画像化法。
STED を利用すると、相対するﾚﾝｽﾞを介して、照射波長 793nm の 16 分の 1 に相当する 50nm の距離分解能が得られる。標準的な蛍光抗体試料への適用が可能。

２－４　データ解析技術の現状

データ解析技術は一般的な計測には、次の[1]と[2]のレベルで用いられる場合が多いが

[1]分析データ処理: 平滑化処理、ピーク検出技術

[2] 分析データの統計解析技術

最近のインフォマティクスの発展により

[3] 多変量解析によるデータ解釈技術

を分析結果に適用させるところまで発展してきている。特にバイオインフォマティクスの領域では[3]の技術の応用として、ゲノムワイドな遺伝子多型解析、網羅的な遺伝子発現解析やタンパク発現解析が進められている。そしてマイクロアレイから得られる遺伝子発現プロファイルデータを解析することにより、治療応答性を規定する遺伝子群や疾患関連遺伝子群の同定が開始されようとしている。トランスクリプトーム解析では遺伝子の転写量増加を網羅的に測定す

ることによる疾病マーカーの検索がトピックスである。さらには、網羅的タンパク発現情報が得られる質量分析計を利用したプロテオーム解析も進められている。またメタボローム解析では個々のメタボライトを分離しないで総体のバランスとして把握し、主成分分析法を用いることで、疾患や薬物代謝の特徴を抽出できる。これによって医療応用として有効な情報を得られるため、未病の診断予測にも可能性のある方法として注目を集めている。また一方では同じく多変量解析技術を化学に応用したケモインフォマティクスでは、蛍光 X 線で測定した複数サンプルに含まれる微量元素を主成分分析によりサンプルの分類を行うことや類似分子構造中に含まれる各フラグメントの相関関係をモデル化する階層的クラスタリングなどが行われている。

更に、多変量解析技術を二次元画像データに応用したものとして、

[4]画像のパターン認識技術

が発展してきている。パターン認識を用いる方法は、画像の形状やコントラストから対象物の自動認識を行うコンピュータ技術として有用であり、従来の単純な粒子解析等と異なり、対象物の位置認識や、複数の種類への分類やさらに、モデルとしてあらかじめ登録されている画像と相違する部分を認識する技術にも有効である。従来の 2 次元画像の形状認識は、その適用範囲がいわゆる工業製品が主体であり、部品や LSI のパターンの形状認識については多くの研究が成されている。工業製品の形状認識の場合には、多くの場合モデルとなる幾何学的パターンが存在し、そのパターンに対してどの程度まで、実際の対象物を認識できるかが問題となる。実際の対象物はいくらかの変異・変形がある。それにもかかわらずに同一物であると認識できる能力をパターン認識のロバストネスと言われるが、あまり適応性を高めると誤認識する恐れがある。最近のパターン認識のアルゴリズムについては、多次元位相空間上でのクラスタリング解析などの統計的手法が用いられている。また、対象物が幾何学的なものばかりでなく生物試料のパターン認識についても研究が進んでいる。

更にその認識アルゴリズムにニューロンの知覚・認識のメカニズムを模した

[5]ニューラルネット

を用いたパターン認識技術も発展している。例えばニューラルネットを用いたパターン認識による蛋白質の立体構造の解析が行われている。重要な点はこれらの技術[2]〜[5]が数理統計学上の一貫した理論の上に展開されている点である。バイオインフォマティクス、ナノインフォマティクスの分野をデータ解析の視点から見れば、基本的なデータ解析・主成分分析・クラスタリングの機能を計測機器のエンドユーザーに如何に分りやすく提供できるかにある。現在はまだ一般に利用できるレベルでなく、一部の研究機関で先端的に開発されている状況であり、個々の問題に最適化することがまず急務である。それによって今後強力な武器として登場しうるシステム技術の一つであろう。

第３章　次世代計測・分析システム構築の開発課題の抽出と提言

分析機器の中核をなす分光技術やクロマトグラフィーに代表される分離技術が開発されてから既に１世紀近い月日が経ち、当時とは科学技術、製造技術も様変わりし、そして先進国では特に人類の進歩というような理想よりは環境保全や安全安心への希求が高まっている。これらの心理的な側面を含む要求に対して、分析技術は直接的には答えられないが、これらの希求に沿う為には、極超微量の分析やリアルタイムでのその場計測が必要となる。このため、現在の分析技術の性能改善や機能の付加ではニーズに対応することが出来なくなっている。第３章ではこれらのニーズに基づいてどのような技術が待望されているかを纏めた。コンピュータを中核とする IT を駆使することが今後は大切なことを踏まえてシステム技術については項目を立てて纏めた。これらの開発課題の具体的な例として複数の分析システムについて示した。

３－１　次世代計測・分析システムに対する社会の要請

１．21 世紀の課題である「安心・安全で快適な社会」作りを支える分析・計測技術開発

①ライフサイエンス

a. 生命現象の解明に向けた基礎研究に資する分析・計測システム
（単一分子の計測、単一細胞の計測と機能解析、生体高分子の機能解析等々の基礎研究を可能にする分析・計測技術）

b. 予防医学を進める高度な検査技術

c. 遠隔診断・在宅医療を支える分析・計測技術およびネットワーク化
（光 CT やマイクロ・ナノセンサー、高精細画像伝送）

d. 食の安全を確保する高度（高速）な検査機器

②環境

a. 地球規模の環境センシングと環境流通ネットワーク（自然環境情報、生体情報、廃棄物情報、化学物質管理情報などの様々な環境情報を計測・センシング）

b. ヒトや自然の生態系を有害な化学物質の計測とモニタリング

c. グローバルな機器の供給（簡易で優しい環境分析機器の提供と保守）

d. 嗅覚や味覚といった人間の感性を代替するセンシング技術

③ナノテク

a. ナノ材料の評価が出来る分析･計測技術

b. ナノ構造を構築する･加工･計測･分析システム

c. ナノデバイス等の生産をサポートする極超微量分析技術

④社会基盤

a. 防犯、防災、危機管理の高度化を支える計測・センシング技術

b. 高度交通システムを支える計測・センシングシステム

２．新しく開発されている分析・計測技術を実現した装置の供給

研究者の手作り機器の商品化による研究広がりとスピードアップを図る

３．現状機器の性能向上と国際競争力の維持・向上

例えば、MS の感度を限りなく１分子計測に近づけることや無機物などの「不揮発性のイオンや夾雑物の存在下でも生体高分子のイオン化が可能な方法や個別機器の複合化による新たな情報の提供

近年、科学の発展の歴史は計測技術の進展と共にあったとの認識が一層強まっており、安全・安心で快適な社会作りに分析・計測技術が果たす役割は大きい

３－２　次世代計測・分析システムと IT 技術

３－２－１　次世代計測・分析のターゲット

次世代計測・分析のターゲットは、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーと IT 技術の融合によって、今まで見えなかったもの、測りにくかったものの計測・分析となろう。従って、次世代計測・分析のキイワードは「曖昧な対象物から定性・定量性を測りだす」といえる。

それは対象としての曖昧物や複雑系の定性・定量計測であり、実現手段としてデータ・マイニングなどのデータ解析技術やユビキタス技術である。これを実現する為には勿論センサーやプローブ等の技術的進歩も必要とされるが、最新のインフォマティクス技術の適用が不可欠である。そして、計測技術の IT 化のロードマップとして、近未来でのインターネットを利用した遠隔計測技術とデータ解析や画像認識技術との合体による、計測・分析技術のユビキタス化が予想される。図 3-1 に IT 技術とナノテクノロジー、バイオテクノロジーの相関関係を、図 3-2 に計測技術の IT 化ロードマップを示す。

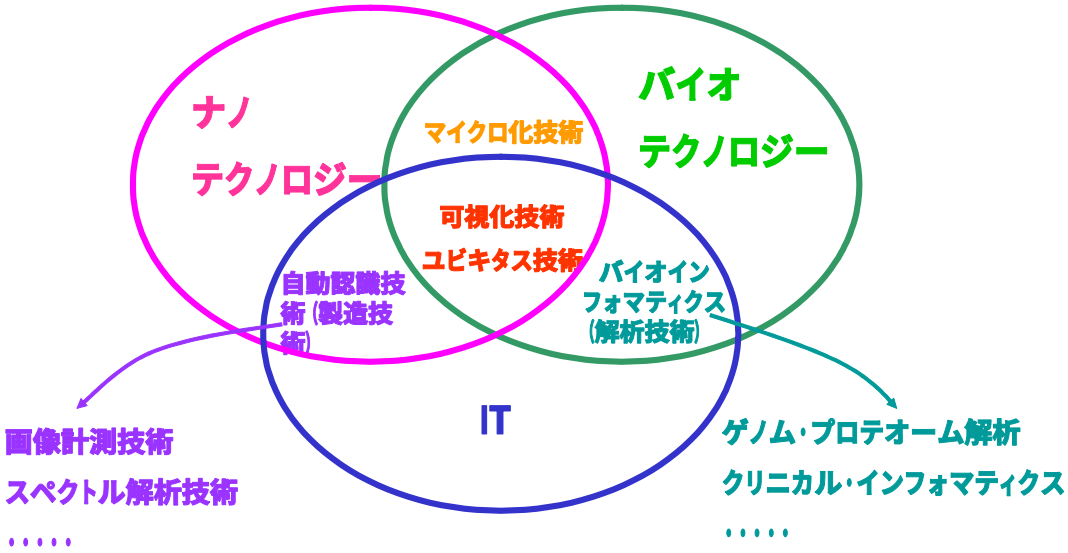


図3-1　計測技術とIT

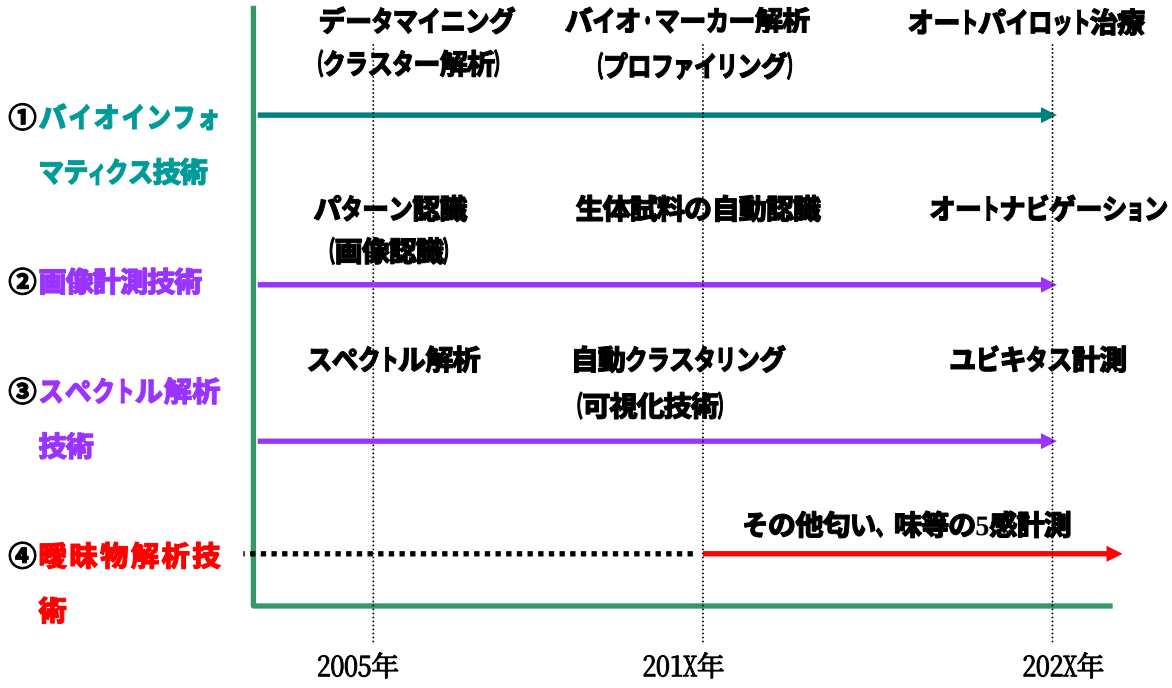


図3-2　計測技術のIT化ロードマップ

３－２－２　次世代計測・分析のシステム構成

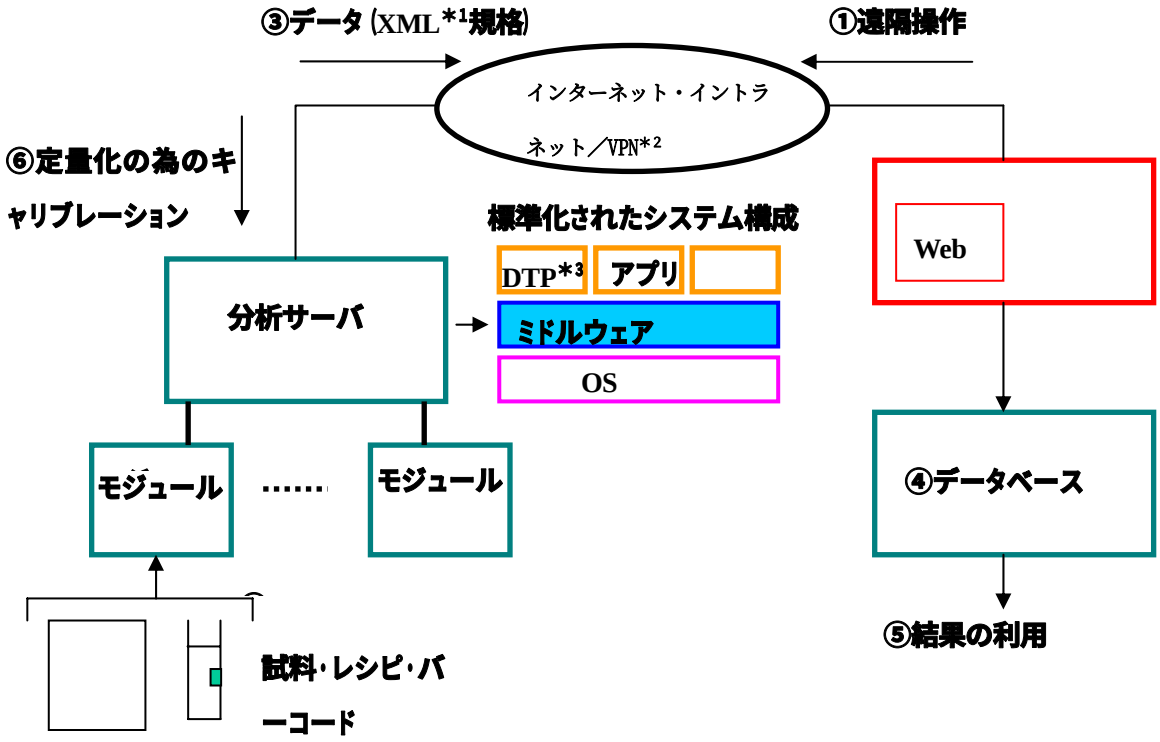
次世代計測・分析システムの最も重要な技術はネットワーク化である。ネットワーク化とは単に情報が遠隔地に容易に転送できるということではなく、

１）必要な情報が、有効な利用の出来る場所に、適宜配信できること

２）情報を安全に配信することと、不必要な配信を行わないこと

であり、特に後者の部分は大変重要なことであり、高度な IT 技術が要求される。

ネットワーク化により計測・分析機器の機能は、装置モジュール（ディテクター、センサー)、分析サーバ、遠隔のオフィスに居て作業するオペレータ、計測結果のデータベースから分析結果を利用する分析者というように、分散環境での計測システムが実現する(図 3-3)。



*1 XML ： eXtensible Markup Language 文書やデータの意味や構造を記述するためのタグを用いたコンピュータ･データ用言語の一つ。 XML はユーザが独自のタグを指定できる。

*2 VPN ： Virtual Private Network インターネット上で認証技術や暗号化を用いて保護された仮想的な専用回線を提供するサービス。

*3 DTP ： DeskTop Publishing 印刷物のデザイン･レイアウトをパソコンで行ない、出版等をすること。机上出版。

図3-3 ネットワーク化

この分散環境下では、オペレータや分析者が、主成分分析、クラスタリング、線形重回帰分析法等の様々なデータ解析手法やレポート作成機能を持つ豊富なアプリケーション・ソフトウェアを利用できることが必要となる。その為には分析サーバ上の各アプリケーション・ソフト

ウェアが、共通のミドルウェア上で、標準インターフェイスを介して稼動できる環境を提供する必要がある。また各装置モジュールと分析サーバ間も標準インターフェイスが必要となり、これらの分散環境の中で配信されるデータは XML 技術によりカプセル化と標準化が行われる必要がある。ネットワーク環境下での各基本ユニット間での計測制御や条件設定と計測データの流れを図 3-4 に示す。縦の線は時間の経過を表し、上から下に時間が経過し、横線の矢印は制御やデータの情報が流れる方向を示している。

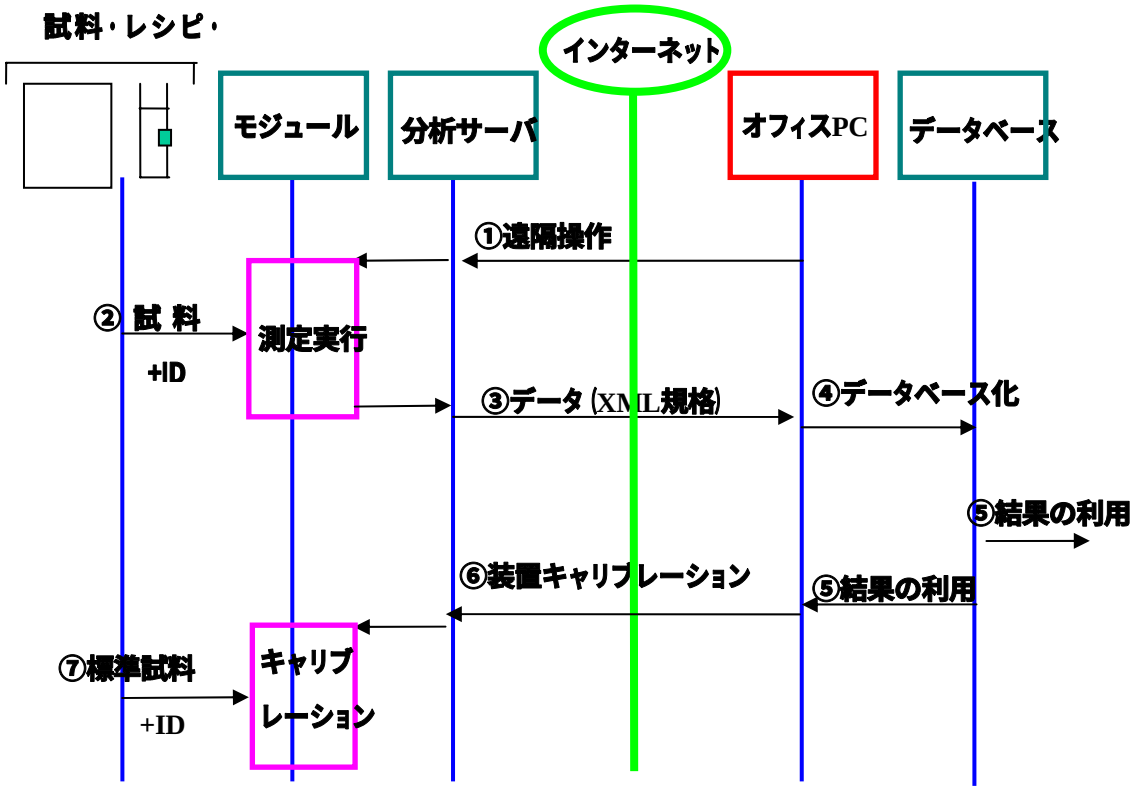


図3-4 システムの動作フロー

次に本システムの応用例を示す。図 3-5 は計測機器測定に様々な装置を利用した例で、マイクロチップアレイによる遺伝子検査や生化学装置や血圧計など多様な装置による多様な場所・時間でのサンプリング結果からオフィスにおける総合的測定・判定を可能とするシステムである。

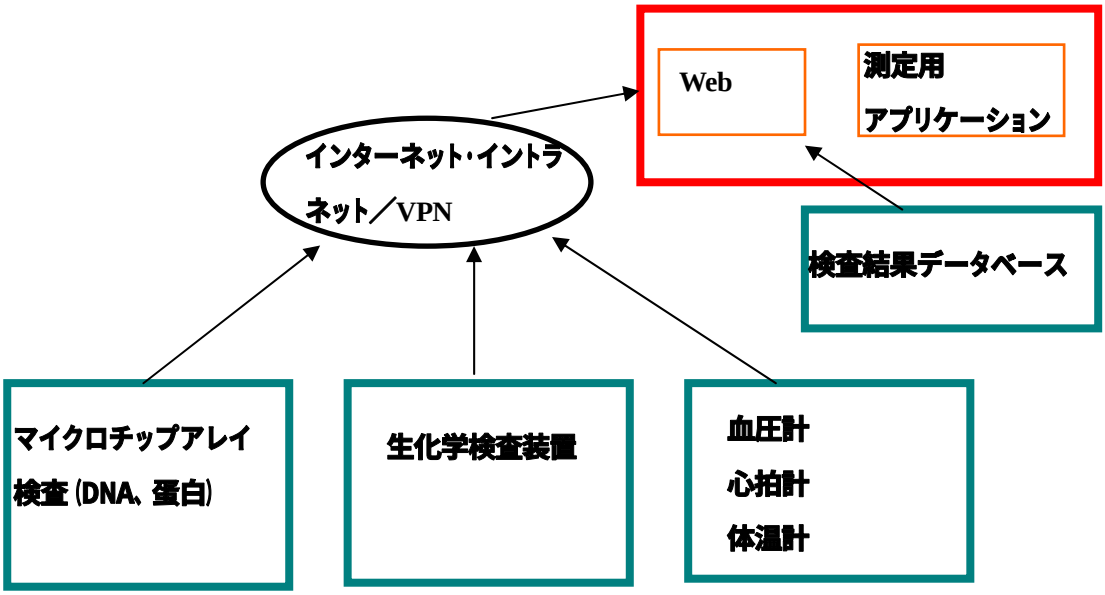


図3-5　複数装置とデータベースを利用した総合測定例

３－２－３　必要とされる標準化技術

次世代計測・分析システムを構築するためには、まず標準化が必要となる。ここでいう標準化とは、IT の側面から見た分析・計測システムの共通なインターフェイス仕様である。このインターフェイス仕様を満たすことにより、計測機器メーカ、アプリーケーション・ソフトウェア・プロバイダー、計測機器利用者のそれぞれが恩恵をこうむり。計測機器市場の発展のために、ベンチャー・ソフトウェア・プロバイダーなどの新規参入を容易にさせるものである。現在ある LIMS（Laboratory Information Management System）と呼ばれるソフトウェアがこの機能を指向したものであるが、今までのところメーカ個別のソフトウェアが供給されているのみで、分析機器の標準化仕様として一般化されるまでには至っていない。最低限標準化が必要なものとして以下のものがある

３）分析サーバ上のミドルウェアの持つ標準インターフェイスと分析サーバと装置モジュール間の標準インターフェイス。図 3-6 に分析サーバの構成例を示す。

図3-6 標準化された分析サーバ･システム

4）GxP[*4]、21CFR Part11 対応

医療・製薬業界に適応される米国 FDA の規制であるが、計測･分析機器も適用内にあるものが多く、国内でも多くの企業が ICH 合意に基づきシステム導入している。

当然次世代システムの構築にも考慮せねばならない重要な標準である。(*4 GxP ： Good Laboratory Practice、Good Manufacturing Practice、Good Clinical Practice)

5）サンプル・レシピー・サンプル ID の標準化

計測・分析機器の自動化を進める際に不可避な問題としてサンプル・レシピー・サンプル ID の標準化がある。これらはサンプル形状や測定条件ファイルのフォーマットおよびどの様にサンプルを特定化するかという問題を統合的に規定する作業であり、重要な課題である。特に今後の自動化された計測システムでは、レシピー（測定条件）は外部の管理コンピュータから送られて、サンプル及びサンプル ID は自動搬送で装置モジュールに送られてくる形となることが予想される為、非常に重要となる。また生体試料の場合には秘匿性が必要となる。

次に、LIMS の稼動例を図 3-7 に示す。図 3-7 は製薬工場を例に、LIMS システムを用いた薬品の品質試験の分析業務フローである。標準化が進めば多くの計測機器が標準インターフェイスによる接続が可能となる。

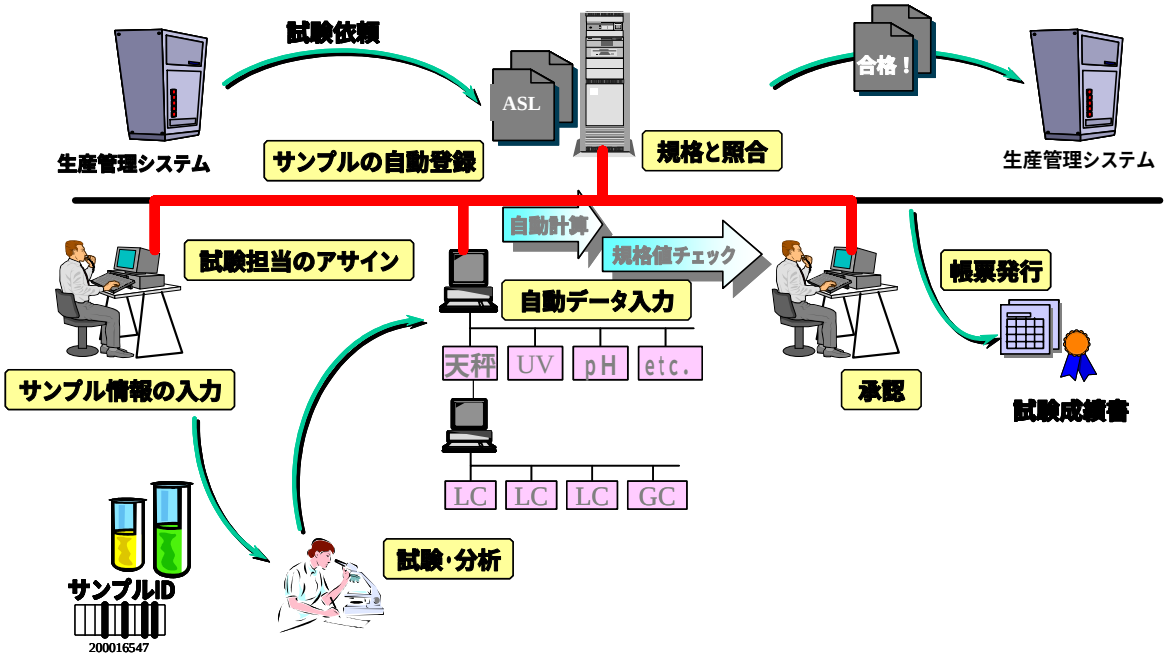


図3-7　品質試験の分析業務フロー

３－２－５　必要とされるシステム化技術

現在着手されているデータ解析技術については、第２章「次世代計測・分析システムに必要となる技術の現状」の２－４項「データ解析技術の現状」に詳述する。新たに必要とされるIT技術としては、主にネットワーク化と標準化技術のIT側面として分析サーバ用ミドルウェアの開発やアプリケーション・ソフトウェアの充実化、XMLやIPv6[*5]の技術が上げられる。

１）現在着手されている技術

・バイオインフォマティクス（ゲノム・プロテオーム解析技術）

・画像のパターン認識技術

・スペクトル解析技術（データ解析技術）

２）今後必要とされるシステム化技術

・分析ソフトウェアのための共通プラットフォーム（分析サーバ用ミドルウェア）の開発

・分析装置の Web クライアントによるデータサンプリング機能の実現

・分析データ用 XML 技術

・分析データベースを用いたアプリケーション・ソフトウェアによる視覚化されたレポート機能の実現

・試料・ID・レシピのサンプルセットの管理システム

・　IPv6[*5]を用いたユビキタス検査システム

（*5　IPv6　：　Internet Protocol Version 6 現行のインターネットプロトコル（IPv4）をベースに、管理できるアドレス空間の増大、セキュリティ機能の追加、優先度に応じたデータの送信などの改良を施した次世代インターネットプロトコル。）

３－２－５　202X 年の計測技術

202X 年の計測・分析技術としては、可視化技術の発展により、ユビキタス計測・分析が可能となろう。その結果計測分野の応用として、生体計測のユビキタス利用や環境保全のユビキタス利用が現実のものとなろう。尿や汗や手のひらからの生体情報のサンプリングと遠隔のセンターでの分析（図 3-8）や、環境物質の定常的モニタリングなどが実用化されるであろう。

図 3-8　ユビキタス生体計測

３－３　開発課題の具体例

１）現場で使用する携帯型･モバイル型分析システム

分析機器を使用した機器分析は主として研究室や検査室などの物理実験や化学実験を行う実験室をお手本とした分析を目的とした部屋で実施されてきた。しかし、20 世紀に豊かな生活を生み出した原子･分子に関する知識をベースとした新材料、デバイス、製品等がこの豊かな生活を脅かし、またこれらを生み出す産業プロセスの中にも脅威となることが判明した。20 世紀に我々が獲得した豊かさを保持し、この豊かさと表裏一体である危険性を排除する為には、分析機器を実験室でなく危険の発生する現場で活用することが求められている。

２）原子･分子１個を対象とする分析技術

一方で、将来に向けての課題として、我々の生活を更に向上させていくためにはナノテクやバイオ等、原子･分子レベルでのハンドリングにより、新しい材料やより効率の良いデバイスを生み出す研究開発が必要とされ、これらの研究開発から発明されたものを商品化するためには、原子･分子レベルの計測･分析が求められる。

３）曖昧な対象物から定性･定量性を測りだすコンピュータを援用した新しい分析手法

Instrument の原義は人間の行うことを機械に代替させることであり、特に五感の代替が中心である。味や匂いや香りや肌触りというような触感は計測可能な物理量や化学量と直接的に結びつかない。このために多数のデータから定性的なあるいは定量性を測ることが必要となる。

４）ヒトや実験動物（マウス、ラットなど）の体内における特定細胞および分子の in vivo イメージング技術

基礎医学研究はもちろんのこと、創薬、ドラッグデリバリー、再生医療、予防医学を支える基盤技術として、in vivo で特定の細胞や生体分子あるいは薬物、化学物質、病原体などがどのように挙動するのかを時空間可視化計測する技術の開発は、より一層重要な課題となろう。

附属資料

１．調査文献リスト

２．アンケート結果

３．国内ヒヤリング結果

４．海外ヒヤリング結果

５．次世代計測器と経済産業省技術戦略マップ(ロードマップ)について

１．調査文献リスト

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	ICP/MS（微小透析）	HO M-C. et al.	In vitro evaluation of microdialysis-electrothermal vaporization inductively coupled plasma mass spectrometry hyphenation system for continuous monitoring of trace metal ions in simulated biological　systems	J. Anal. At. Spectrom.	19	11	1504	04	オンライン微小透析サンプリングとフローインジェクション(FI)電熱原子化誘導結合プラズマ質量分析(ETV-ICP-MS)を組み合わせて、透析液中の痕跡量 Zn、Cu、Mn及びPbの高感度連続モニタリング法を開発した。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	ミクロ透析電極	平野愛弓	毛管作用に基づく超微小ガラスキャピラ・u闥[センサーの開発とほ乳類大脳内のグルタミン酸濃度測定への応用	ぶんせき		11	652	04	ガラスキャピラリーによる毛管作用をサンプリングに利用した微小L-グルタミン酸センサの開発について解説。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	CE-LIFD（微小透析）	RENAUD B. et al.	Capillary electrophoresis combined with microdialysis in the human spinal cord: A new tool for monitoring rapid peroperative changes in amino acid neurotransmitters within the dorsal horn	Electrophoresis	25	10,11	1511	04	微小透析サンプリングとレーザ誘起蛍光検出のキャピラリー電気泳動(CE-LIFD)を適用し、ヒト脊髄微小透析液の分析を検証した。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	HPLC（微小透析）	TSAI T-H. et al.	Determination of (−)-epigallocatechin gallate in rat blood by microdialysis coupled with liquid chromatography	J.Chromatogr. A	1032	1/2	125	04	微小透析プローブをラット頚静脈内に挿入して血液を連続サンプリングした。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	GC/MS（吸着カートリッジ）	MARTINEZ VIDAL J. L. et al.	Screening method for pesticides in air by gas chromatography/tandem mass spectrometry	Rapid Commun. Mass Spectrom.	18	5	537	04	GC/MSを用いて大気中に残留する農薬のスクリーニング法について、サンプリング及び分析の二つの段階について検討した。使用したサンプリング法は,収着カートリッジへの能動サンプリングによる。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	GC/MS（パーベーパレーション法）	樋口亜紺	海水および塩の分析技術-測る-　水溶液中並びに海水中に含有する内分泌撹乱物質の濃縮と分離並びに分析	日本海水学会誌	59	4	246	05	海水中放出されている内分泌撹乱物質を、疎水性高分子膜を用いたパーベーパレーション(PV)法並びに疎水性チューブを用いた循環法により濃縮分離して、極微量の内分泌撹乱物質量を手軽に分析する方法を開発、さらに海水中からの内分泌撹乱物質の濃縮・除去方法を検討した。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	IC（フロースルー微小透析）	KOELLENSPERGER Gunda et al.	The potential of flow−through microdialysis for probing low molecular weight organic anions in rhizosphere soil solution	Anal. Chim Acta	546	1	1	05	土壌中のしゅう酸塩やくえん酸塩などの低分子有機アニオン(LMWOA)を自動サンプリングするために、フロースルー微小透析を検討した。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	（ポリマ被覆ガラス）	JONES K. C. et al.	Field Deployment of Thin Film Passive Air Samplers for Persistent Organic Pollutants: A Study in the Urban Atmospheric Boundary Layer	Environ. Sci. Technol.	39	1	42	05	ポリエチレン-酢酸ビニール(EVA)を1μ以下の厚さで塗布したポリマー被覆ガラス(POG)を用いた薄膜パッシブエアーサンプラについて検討した。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	酵素電極（微小透析）	JIN L-T.	Simultaneous monitoring of glucose, lactate, L-glutamate and hypoxanthine levels in rat striatum by a flow-injection enzyme electrode array system with in vivo microdialysis samplin	J. Electroanal Chem.	575	1	1	05	脳のグルコース、ラクトース、L-グルタメート及びヒポキサンチン濃度の同時測定方法として、in vivo微小透析サンプリングを用いたフローインジェクション酵素電極アレイシステムを提案した。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	（ループ）	LITTLEJOHN D. et al.	CONSIDERATIONS FOR THE SELECTION AND DESIGN OF SAMPLING SYSTEMS FOR HETEROGENEOUS PROCESSES IN A STIRRED TANK REACTOR	Chem. Eng. Res. Des.	84	A4	344	05	不均一系からの最適なサンプリングを達成するために,攪はん式容器のサンプリングプローブの位置などを検討した。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	μﾁｯﾌﾟ電気泳動	馬場　嘉信	"圧力負荷法"によるマイクロチップ型電気泳動	ぶんせき		1	46	05	μﾁｯﾌﾟ電気泳動に圧力負荷を行うことにより高感度化、高速分離、蛋白質の二次元的分離が可能となり、HTS化の達成可能となる。
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	ﾏｲｸﾛｱﾚｲ	松田　良一	成長因子アレイをカラーインクジェットプリンタで	BIONICS		12	72	04	ｶﾗｰｲﾝｸｼﾞｪｯﾄﾌﾟﾘﾝﾀｰを用いて、任意の線幅と間隔でｱﾚｲｾﾝｻｰを構築
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	合成	野地　博行	分子チョロQプロジェクト 超微小溶液チャンバーを用いたタンパク質回転モーターの研究	BIONICS		8	46	05	PDMSを用いた超微小ﾁｬﾝﾊﾞｰの作成とﾁｬﾝﾊﾞｰ内でのATP合成

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	質量分析	津越　敬寿	スキマーインターフェースを用いる「発生気体分析－質量分析」装置	ぶんせき		9	515	05	試料より発生した気体分子の分析はGCやIRなどが多く使用されているが、高感度化を目指して、質量分析を使うことも多い。発生ｶﾞｽを直接質量分析ﾌﾟに導入するｲﾝﾀｰﾌｪｲｽを設計
前処理	（固相ミクロ抽出）	CURYLO J. et al.	A review of theoretical and practical aspects of solid-phase microextraction in food analysis	Int. J. Food Sci. Technol.	39	7	703	04	微量分析に用いられる新しい試料調製法である固相ミクロ抽出(SPME)法の理論と実用の両面に関して、最新の研究論文を引用し総説した。
前処理	GC/MS（固相ミクロ抽出）	SMITH P. A. et al.	Dynamic solid phase microextraction for sampling of airborne sarin with gas chromatography-mass spectrometry for rapid field detection and quantification	JSS	27	12	1017	04	携帯型ガスクロマトグラフィー-質量分析計による現場での空気中サリンの迅速同時検出、同定、定量に携帯型の動的空気サンプラと固相ミクロ抽出を適用した。
前処理	GC（固相ミクロ抽出）	HUIE C. W. et al.	Application of headspace solid-phase microextraction (HS-SPME) and comprehensive two-dimensional gas chromatography (GC x GC) for the chemical profiling of volatile oils in complex herbal mixtures	JSS	27	5,6	451	04	薬草中揮発油の迅速サンプリングと分析に、ヘッドスペース固相ミクロ抽出(HS-SPME)－ガスクロマトグラフィー(GC×GC)の結合が有効であることを示した。
前処理	GC（固相ミクロ抽出）	ROERAADE J. et al.	Automated high-capacity sorption probe for extraction of organic compounds in aqueous samples followed by gas chromatographic analysis	J.Chromatogr. A	1033	2	339	04	超微量成分のGC分析のために、ポリジメチルシロキサンをコーティングした攪拌子を抽出ディバイスとした固相ミクロ抽出を開発した。
前処理	NMR	Grigory V. Zyryanov and Dmitry M. Rudkevich	Toward Synthetic Tubes for NO2/N2O4: Design, Synthesis, and Host-Guest Ckemistry	J. AM. CHEM. SOC.	126		4264	04	NO2 / N204 ガスの捕捉と変換に対して分子ナノチューブのデザインが提案される。結果はNMRにより確認された。
前処理	Atomic force microscope	Kagan Kerman, Masato Saito, Yasutaka Morita, Yuzuru Takamura, Mehmet Ozsoz, and Eiichi Tamiya	Electrochemical Coding of Single-Nucleotide Polymorphisms By Monobase-Modified Gold Nanoparticles	Anal. Chem.	76		1877	04	すべての可能な組み合わせを差別して、そしてコード化する斬新な方法を記した。 単一ベースによって修飾されたコロイド金（Au)ナノ粒子の電気化学シグナルの変化をモニターすることによって、 SNPs がコード化された。 最初に、キトサン層がアルカンチオール自己アセンブル単分子膜修飾Au ナノ粒子上に形成された。 表面を修飾されたAuナノ粒子の大きさは、原子間力顕微鏡を使うことによって、８.４６±１.５３ナノメートルであることが判明した。
前処理	MOLDI-TOF　MS	D. Finnskog, A. Ressine, T. Laurell, and G. Marko-Varga	Integrated Protein Microchip Assay with Dual Fluorescent- and MALDI Read-Out	Journal of Proteome Reseach		5	988	04	蛍光イメージングとMALDI-TOF ＭＳの二重の読取り構造に基づいた細孔チップタンパク質アレイ（PCPA）コンセプトが開発された。 ピエゾ電気式極小ディスペンサーを使うことによって、高密度に詰め込まれた（＞４０００スポット/cm2）抗体アレイがポーラスなチップの上に分配された。蛍光とMALDI-TOF ＭＳの二重の読み出しのできるPCPA アプローチの主な利点はアフィニティ結合と質量認識の両方が得られるということである。
前処理	GC（ヘッドスペース固相ミクロ抽出）	CONTE Lanfranco S.	Simultaneous determination of volatile and semi-volatile aromatic hydrocarbons in virgin olive oil by headspace solid－phase microextraction coupled to gas chromatography/mass spectrometry	J.Chromatogr. A	1090	1/2	146	05	ヘッドスペース固相ミクロ抽出(HS-SPME)に基づくバージンオリーブ油中の揮発性および半揮発性芳香族炭化水素の同時定量のために、信頼性があって簡単かつ比較的迅速な方法を開発した。
前処理	（固相ミクロ抽出）	片岡洋行	固相マイクロ抽出法	ぶんせき		8	432	05	固相ミクロ抽出及び関連ミクロ抽出技術の概要を紹介。
前処理	(GC/MS,HP	HOEGLUND	Solid－phase microextraction for	J.Chromatogr.	1080	2	107	05	プラスチック容器から溶出する

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
	LC)固相ミクロ抽出	Anders et al.	qualitative and quantitative determination of migrated degradation products of antioxidants in an organic aqueous solution	A					低分子芳香族物質を定量・同定するために固相ミクロ抽出法（直接サンプリングとヘッドスペースサンプリングの両者に対する抽出法）の検討を行なった。
前処理	ｲｵﾝ化	川野聡恭 他	MicroTAS用マイクロアトマイザの特性解析	日本機械学会関西支部定時総会講演会講演論文集	80th		11.35	05	ﾏｲｸﾛﾁｬﾝﾈﾙｱﾄﾏｲｻﾞ
前処理		Richard D. Piner, Jin Zhu, Feng Xu, Seunghun Hong, Chad A. Mirkin	"Dip-Pen" Nanolithography	SCIENCE	283		661	99	
前処理		Dehan Luo, H. Gholam Hosseini, John R. Stewart	Application of ANN with extracted parameters from an electronic nose in cigarette brand identification	Sensors and Actuators B	99		253	04	
前処理	抽出	塚原　聡	活性を損なわずに生体高分子を有機溶媒に抽出できるか？	ぶんせき		2	96	05	生体高分子を有機溶媒で抽出する方法。特定の溶媒と界面活性剤の組亜ウェアｾﾝｼﾝｸﾞで逆ミセルを形成し、その中心に存在するwater poolという微小水滴を利用して抽出を行う
ｾﾝｼﾝｸﾞ 前処理	ｱﾌｨﾆﾃｨ ｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌｨ	戸井田　敏彦	生体内糖類の分析法	ぶんせき		9	504	05	生体内糖鎖の機能解析 糖鎖の切り出し、分離、検出に関する進歩総説
前処理	蛋白質の創晶 X線回折	知覧　俊郎	逆転のタンパク質結晶化技術　光学結晶の技術をタンパク質に応用	BIONICS		12	62	04	蛋白質の結晶化において、ﾌｪﾑﾄ秒ﾚｰｻﾞを用いた攪拌や浮遊結晶育成などの新しい結晶化技術の紹介
前処理	蛋白質の創晶	杉尾　成俊	タンパク質の結晶化技術	ファルマシア	41	2	144	05	ﾏｲｸﾛﾃｸﾉﾛｼﾞｰを用いたﾊｲｽﾙｰﾌﾟｯﾄの蛋白質創晶自動化ｼｽﾃﾑの紹介
前処理	ｼﾝﾁﾚｰﾀｰ	北辻　章浩	抽出－シンチレーション機能を有する樹脂を用いたアクチノイド分析	ぶんせき		3	155	05	ｼﾝﾁﾚｰﾀと抽出剤を固体ﾏﾄﾘｯｸｽに含浸させた樹脂が開発され、目的各種の濃縮とｼﾝﾁﾚｰｼｮﾝ測定が一度に実施できる
前処理		松村　徹	環境試料中の微量有機物分析における前処理	ぶんせき		12	692	05	超微量分析を実施する時の前処理法について解説
前処理		坂口　晃一	超微量元素分析のための器具	ぶんせき		8	444	04	超微量分析における器具の取り扱いにｓついての解説
前処理 ｾﾝｼﾝｸﾞ	MS	伊永　隆史	環境汚染物質のリアルタイムナノ計測	ぶんせき		10	550	05	μﾁｯﾌﾟを用いた個体・液体・気体試料のﾘｱﾙﾀｲﾑ前処理法を目指して、多環芳香族炭化水素の固液前処理法や土壌中のVOC前処理法を検討
前処理	TEM	依藤　宏	透過電子顕微鏡のための生体試料作製法	ぶんせき		7	384	05	生態試料をTEMで観察するための試料作成法の解説。 試料の切り出し、固定、ｽﾗｲｽ、電子染色などを解説
前処理		片岡　洋行	固相マイクロ抽出法	ぶんせき		8	432	05	省溶媒化、省力化、ﾏｲｸﾛ化、ﾊｲｽﾙｰﾌﾟｯﾄ化を目指した固相ﾏｲｸﾛ抽出法についての解説。誘起溶媒を殆ど使用せず、簡便・迅速・自動化が可能なほうほうとして注目
前処理 ｾﾝｼﾝｸﾞ	電気泳動 LC MS	平野　久	プロテオーム解析概論	ぶんせき		7	348	05	生体内で発現するﾀﾝﾊﾟｸ質の網羅的な解析法と特定の蛋白質群に焦点を当てたﾌｫｰｶｽﾄﾌﾟﾛﾃｵｰﾑ解析について、解説
前処理	酵素固定化	中嶋　秀	マイクロチャネル内壁への酵素の光固定	ぶんせき		5	258	05	光を利用して複数の酵素をﾏｲｸﾛﾁｬﾝﾈﾙ内に固定化する方法の紹介
前処理	抽出	勝田　正一	自己組織化イオノホアによるラジウムの溶媒抽出	ぶんせき		8	467	05	自己組織化ｲｵﾉﾎｱはｸﾗｳﾝｴｰﾃﾙなどの合成ｲｵﾉﾎｱに比べ、低ｺｽﾄで調製可能であり、非常に高いｲｵﾝ選択性を持つことがある。ｸﾞｱﾉｼﾝ環状４量体を用いたRa（２荷）の溶媒抽出。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	SPR	HOMOLA J	A new surface plasmon resonance sensor for high-throughput screeningapplications	Biosensors Bioelectron	20	10	2104	05	表面プラズモン共鳴(SPR)撮像と偏極コントラストの組合せと空間パターン化多層SPR構造を基礎にして新ハイスループット

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
									SPRセンサを開発した。
ｾﾝｼﾝｸﾞｼｽﾃﾑ化	CE	WANG Hailin et al	DNA-Driven Focusing for Protein-DNA Binding Assays Using CapillaryElectrophoresis	Anal Chem	77	15	4985	05	CEによる蛋白質-DNA結合アッセイ用に,DNA駆動集束技術を開発。理論段数5×10^6/m,感度は70～120倍向上した。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	蛍光分光	WOLF Christian et al	Enantioselective Analysis of an Asymmetric Reaction Using a ChiralFluorosensor	Org Lett	7	18	4045	05	キラル化学センサを用いる蛍光分光法によりキラル化合物のエナンチオマ組成のリアルタイム分析が可能となる。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	法沢公寛 他	開拓進むテラヘルツ領域　バイオ関連材料のテラヘルツ分光	光学	34	9	475	05	ﾃﾗﾍﾙﾂ分光のﾊﾞｲ関連材料への応用
ｾﾝｼﾝｸﾞ	電気化学的ｲﾑﾉｱｯｾｲ	ZHANG Xueji et al	Electrochemical Immunoassay of Membrane P-glycoprotein byImmobilizationof Cells on Gold Nanoparticles Modified on a Methoxysilyl-TerminatedButyrylchitosan Matrix	Biochemistry	44	34	11539	05	細胞膜上の糖蛋白質を検出し,細胞数を定量するための電気化学的イムノアッセイ法の開発。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ｲﾑﾉｱｯｾｲ	WATENE Gaylene A et al	Determination of Panthothenic Acid in Foods by Optical BiosensorImmunoassay.	J AOAC Int	88	4	1008	05	食品中の遊離パントテン酸(ビタミンB5)の定量のための光学バイオセンサ阻害イムノアッセイ法の開発。分析化能範囲は10～5000ng/mL,検出限界は4.4ng/mL。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	MILES Bob et al	The investigation of sooty flames using terahertz waves	Flow Meas Instrum	16	5	341	05	高濃度すすの存在下でも計測可能。　エンジン燃焼場の精査が可能
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾏｲｸﾛ波	XU H. Q. et al	Microwave Detection at 110 GHz by Nanowires with Broken Symmetry	Nano Lett	5	7	1423	05	非対称ﾅﾉﾜｲﾔｰにより110GHzまでのﾏｲｸﾛ波を検出。各種応用が期待
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ｲﾑﾉｱｯｾｲ	滝上英孝 他	動き出したPCB処理　PCB処理過程におけるバイオアッセイモニタリング	環境浄化技術	4	8	11	05	PCB処理における簡易ﾓﾆﾀﾘﾝｸﾞ。%ｵｰﾀﾞｰから数ｐｐｍまで
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	ZIMDARS David et al	THz imaging and sensing for security applications-explosives,weaponsanddrugs	Semicond Sci Technol	20	7	S266	05	特徴　　遠隔干渉計によるｾﾝｼﾝｸﾞとｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞの可能性 ①THz放射は多数の金属、非極性物質に対して透明　隠蔽物質・兵器の検出 ②爆発物や不正薬物などは、特徴的なTHｚｽﾍﾟｸﾄﾙを保有。同定に利用 ③人体には健康上の影響なし
ｾﾝｼﾝｸﾞ	LC-MS/MS	本間誠次郎 他	液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS/MS)によるマウス皮膚中estradiolの定量	ホルモンと臨床	53	6	627	05	質量分析(LC-MS/MS)による生体内微量エストラジオールの定量法を開発した。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾌﾛｰｻｲﾄﾒﾄﾘｰ	陰山聡一	先端技術の現場への普及　牛の雌雄判別技術の状況と今後の課題-はい段階での性判別と精子分離技術-	畜産コンサルタント	41	7	15	05	牛の「胚」レベルでの性判別（ｾﾙｿｰﾀｰでX精子とY精子を分離）
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	萩行正憲	テラヘルツ・遠赤外分光　III.　超高速分光	分光研究	54	3	181	05	超高速分光についてのﾚﾋﾞｭｰ　分光研究 Vol.54(3),p181-198(2005)
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ｾﾝｻｰ	横山憲二	次世代センサー技術の展望　次世代タンパク質解析ツールの開発	ケミカルエンジニヤリング	50	7	494	05	次世代タンパク質解析ﾂｰﾙ。DNA結合タンパク質の解析法；一般的にはｹﾞﾙｼﾌﾄｱｯｾｲ法。（タンパク質ふだDNAに結合すると電気泳動速度が遅くなることを利用）タンパク質を簡便迅速分離・分析するﾌﾟﾛﾃｨﾝﾁｯﾌﾟｼｽﾃﾑ、転写調整タンパク質解析ﾁｯﾌﾟ
ｾﾝｼﾝｸﾞ	光イオン化検出器	平岡常男	ポータブルVOCモニターによる固定発生源VOCの測定	資源環境対策	41	8	90	05	固定発生源から排出される揮発性有機化合物を測定するための光イオン化検出器(PID)ポータブルVOCモニターを紹介。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ｾﾝｻｰ	浜地格 他	セミウェットマテリアルの新展開-(2):蛍光性レクチンチップの構築	日本化学会講演予稿集	85th	2	1251	05	糖鎖のﾊｲｽﾙｰﾌﾟｯﾄ解析用のﾂｰﾙ；ﾚｸﾁﾝﾁｯﾌﾟ ｾﾐｳｪｯﾄ超分ﾋﾄﾞﾛｹﾞﾙを用いて蛍光色素が修飾されたﾚｸﾁﾝをﾁｯﾌﾟ上に固定化し、各種糖鎖の蛍光を測定

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ｾﾝｻｰ	三原久和　他	金の異常反射(AR)を利用したタンパク質検出系の構築	日本化学会講演予稿集	85th	2	1225	05	タンパク質の網羅的な解析に必要なタンパク質間相互作用の解析・検出法。金の異常反射（AR）を利用して、金基板上に固定化したﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞとタンパク質の相互作用を検出する試み
ｾﾝｼﾝｸﾞ	生物ﾙﾐﾈｯｾﾝｽ	OFUCHI Toru et al	An automated apparatus for the real-time monitoring ofbioluminescence inplants	Anal Biochem	340	2	187	05	均一な光条件下で2096穴の生物ﾙﾐﾈｯｾﾝｽの自動監視機器。 遺伝子発現の詳細な」分析と変異体のｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞに有効
ｾﾝｼﾝｸﾞ	化学発光	角田誠　他	脳脊髄液　化学発光反応による脳脊髄液物質の測定	臨床検査	49	4	387	05	化学発光は蛍光の10～1000倍の感度
ｾﾝｼﾝｸﾞ	りん光	ZHU Guo-Hui et al	The enhancement effect of CaCl2 on solid substrate room temperature phosphorescence of polyhalogenated derivatives of fluorescein andapplication in immunoassay	Anal Chim Acta	539	1/2	271	05	固体基質の室温りん光の測定
ｾﾝｼﾝｸﾞ	蛍光	SO UKKA Tero et al	A novel homogeneous assay format utilising proximity dependent fluorescence energy transfer between particulate labels	Anal Chim Acta	539	1/2	251	05	長蛍光寿命のEu(Ⅲ）キレートをﾄﾞｰﾌﾟしたﾅﾉ粒子を用いて、抗原抗体反応を実現 抗原の検出下限は0.1ng/mL
ｾﾝｼﾝｸﾞ	蛍光	LAKOWICZ Joseph R et al	Metal-Enhanced Fluoroimmunoassay on a Silver Film by VaporDeposition	J Phys Chem B	109	16	7969	05	金属増強蛍光（MEF）　銀膜上にｼﾘｶそうを被覆　銀膜厚に蛍光強度が依存
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	JUNGWIRTH P. et al	Ultrafast far-infrared dynamics probed by terahertz pulses: Afrequency-domain approach. II. Applications	J Chem Phys	122	10	104504.1	05	光ﾎﾟﾝﾌﾟｰﾃﾗﾍﾙﾂ波ﾌﾟﾛｰﾌﾞ方式による超高速（ｐｓ）遠赤外挙動の解析
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	斗内政吉 他	レーザーテラヘルツエミッション顕微鏡とLSI不良解析への応用	電子情報通信学会大会講演論文集	2005	1	S.57	05	半導体LSI不良解析を目指したﾚｰｻﾞﾃﾗﾍﾙﾂｴﾐｯｼｮﾝ顕微鏡（LTEM）の開発 ﾌｪﾑﾄ法ﾚｰｻﾞ励起のよりLSIから放射されるﾃﾗﾍﾙﾂ波の振幅強度の場所依存性を測定して、回路内の電解分布を評価することが可能。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	伊藤弘昌　他	最近のテラヘルツ技術の動向　光波を用いた生体分子のテラヘルツ・センシング	光技術コンタクト	43	4	196	05	ﾃﾗﾍﾙﾂ波を直接用いないﾃﾗﾍﾙﾂ分光として「ｺﾋｰﾚﾝﾄｱﾝﾁｽﾄｰｸｽﾗﾏﾝ分光（CARS）。 通常のﾃﾗﾍﾙﾂ分光では扱い難い生体分子水溶液や有機分子、水分子に対して、ﾃﾗﾍﾙﾂ帯振動計測の有効性。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	REIGHTLER Ron et al	Nondestructive Defect Identification With Terahertz Time-of-FlightTomography	IEEE Sens J	5	2	203	05	ﾃﾗﾍﾙﾂﾄﾓｸﾞﾗﾌｨｰ（ﾃﾗﾍﾙﾂ飛行時間ﾄﾓｸﾞﾗﾌｨｰ撮像）法で、発泡材料中の欠陥分布を測定。 100GHｚ～3Thzの広域電磁波放射ﾋﾟｺ秒ﾊﾟﾙｽをあて、試料から反射したTHz波を電器工学的にｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞし、位相と振幅情報から試料の分光特性を含む二次元像を得る。ｽﾍﾟｰｽｼｬﾄﾙのﾀﾝｸのﾌｫｰﾑ断熱材の欠点を測定
ｾﾝｼﾝｸﾞ	テラヘルツ	広本宣久	テラヘルツ・遠赤外分光 I	分光研究	54	1	43	05	1993年以降の分光研究にかかわるテラヘルツ技術の研究動向について報告した。テラヘルツ分光概論、THz時間領域分光法,THzパルスを使ったイメージング,フォトミキシングによるテラヘルツ波発生とその応用テラヘルツ検出器について述べた。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	テラヘルツ	UZAWA Y	Light Source Technology　Research on Superconductive Oscillators andDetectors at Terahertz Frequency Regions	J Natl Inst Inf Commun Technol	51	1/2	27	05	最近地球環境計測と無線物理の分野で,THz帯の発振器と検波器の開発が必要になっている。筆者らは,THz帯の固体発振器と高感度検波器として,超電導Josephsonアレイ発振器と低雑音SIS(超電導体/絶縁体/超電導体)ミクサを開発した。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ｲﾑﾉｱｯｾｲ	菅原隆志　他	イムノアッセイによる簡易農薬残留分析	東北農業研究成果情報					減農薬栽培農産物に残留農薬評価。簡易のｲﾑﾉｱｯｾｲ法、定量下限

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
									は規制値の1/20～1/1000
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	MADARAS Eric I. et al	Detection and Characterization of Flaws in Sprayed on FoamInsulationwith Pulsed Terahertz Frequency Electromagnetic Waves	Pap Am Inst Aeronaut Astronaut					ｼｬﾄﾙの外部ﾀﾝｸの吹き付け発泡剤の欠陥検査
ｾﾝｼﾝｸﾞ	化学発光	Julia Yakovleva, Richard Davidsson, Anna Lobanova, Martin Bengtsson, Sergei Eremin, Thomas Laurell, and Jenny Emneus	Microfluidic Enzyme Immunoassay Using Silicon Microchip with Immobilized Antibodies and Chemiluminescence Detection	Anal. Chem.	74		2994	02	
ｾﾝｼﾝｸﾞ		Makoto Komiyama, Sheng Ye, Xingguo, Yoji Yanamoto, Takefumu Tomita, Jing Min Zhou, and Hiroyuki Aburatani	PNA for One-Base Differentiating Protection of DNA from Nuckease and Its Use for SNPs Detection	J. AM. CHEM. SOC.	125		3758	03	
ｾﾝｼﾝｸﾞ	MS	Mehdi Moini, Casey L. Shultz, and Haniya Mahmood	CE/Electrospray Ionization-MS Analysis of Underivatized D/L-Amino Acids and Several Small Neurotransmitters at Attomole Levels through the Use of 18-Crown-6-tetracarboxylic Acid as a Complexation Reagent/Background Electrolyte	Anal. Chem.	22	22	6282	03	
ｾﾝｼﾝｸﾞ	電気化学的イムノアッセイ	Jenifer H. Thomas, Sang Kyung Kim, Peter J. Hesketh, H. Brian Halsall, and William R. Heineman	Microbead-based electrochemical immunoassay with interdigitated array electrodes	Analytical Biochemistry	328		113	04	
ｾﾝｼﾝｸﾞ	電気化学的イムノアッセイ	Jenifer H. Thomas, Sang Kyung Kim, Peter J. Hesketh, H. Brian Halsall, and William R. Heineman	Bead-Based Electrochemical Immunoassay for Bactriophage	Anal. Chem.	76		2700	04	
ｾﾝｼﾝｸﾞ	蛍光	Yong-Eun Lee Koo, Youfu Cao, Raoul Kopelman, Sang Man Koo, Murphy Brasuel, and Martin A. Philbert	Real-Time Measurements of Dissolved Oxygen Inside Live Cells by Organically Modified Silicate Fluorescent Nanosensors	Anal. Chem.	76		2498	04	
ｾﾝｼﾝｸﾞ	MS	Derek J. Wilson and Lars Konermann	Mechanistic Studies on Enzymatic Reactions by Electrospray Ionization MS Using a Capillary Mixer with Adjustable Reaction Chamber Volume for Time-Resolved Measurements	Anal. Chem.	76		2537	04	
ｾﾝｼﾝｸﾞ	化学発光	Honglan Qi, Chengxiao Zhang	Homogeneous electrogenerated chemiluminescence immunoassay for the determination of digoxin	Analytica Chimica Acta	501		31	04	
ｾﾝｼﾝｸﾞ		江口至洋	ポストゲノムシークエンス時代の薬理学 6　ケモゲノミクス	日本薬理学雑誌	125	6	365	05	化学と遺伝学の融合；ｹﾓｹﾞﾉﾐｸｽ
ｾﾝｼﾝｸﾞ		Cottingham Katie	Systems Biology: A Boon for Analytical Chemists?	Anal Chem	77	9	197A	05	ｼｽﾃﾑﾊﾞｲｵﾃｸﾉﾛｼﾞｰには分析化学が欠くべからざる技術　分析化学者の挑戦課題
ｾﾝｼﾝｸﾞ	μﾁｯﾌﾟ TLM	北森　武彦	マイクロ化学	表面化学	26	2	74	05	μチップによる前処理と熱ﾚﾝｽﾞ顕微鏡による計測、およびｱﾌﾟﾘｹｰｼｮﾝの報告
ｾﾝｼﾝｸﾞ	μﾁｯﾌﾟ	Andreas　Manz	Miniaturization and chip technology. What can we expect?	PureAppl.Chem	73	10	1555	01	ﾁｯﾌﾟﾃｸﾉﾛｼﾞｰの可能性を理論的に解析

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｾﾝｼﾝｸﾞ	原子間力顕微鏡	山田　啓文	水中で観測可能な原子間力顕微鏡を開発	日経・日刊工		6/10		05	水中や大気中で分子レベルの観察を可能とする高分解能原子間力顕微鏡を開発。ｶﾝﾁﾚﾊﾞｰの移動速度を１７ｆｍ（従来の1/10年分解能を向上。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾊﾞｲｵﾁｯﾌﾟ	伊藤　嘉浩	アレルゲン検査用のチップを開発	日経産		7/8		05	ｽｷﾞやﾀﾞﾆなどのｱﾚﾙｷﾞｰ原因となる蛋白質をｺｰﾃｨﾝｸﾞしたﾊﾞｲｵﾁｯﾌﾟに血液を垂らして測定。光照射により複数の蛋白質の固定化に成功
ｾﾝｼﾝｸﾞ	SORによるX線回折	三木　邦夫	シンクロトロン放射光によりタンパク質のX線構造解析	ぶんせき		8	439	05	蛋白質結構解析におけるｼﾝｸﾛﾄﾛﾝ放射光の貢献を解説。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾊﾞｲﾁｯﾌﾟ 蛍光検出	石川　満	新しい集積型バイオチップの開発と応用 パイオチップを用いた臨床診断の実用化への道を開く	産総研		8	30	05	射出成形法を用いて、PMMA製の10ﾁｬﾝﾈﾙ電気泳動ﾁｯﾌﾟを作成。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	各種	等々力　節子	食品の放射線照射の有無を検知する技術	ぶんせき		12	722	04	食品への放射線照射の有無を検出する方法について、現状と課題を解説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾚｰｻﾞ励起蛍光 紫外可視 質量分析 電気化学検出	大塚　浩二	マイクロチップ電気泳動	ぶんせき		12	728	04	ﾏｲｸﾛﾁｯﾌﾟ電気泳動法における試料導入法、検出法、応用についての進歩総説。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	FT-ICR-MS	井上　修平	フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析	ぶんせき		9	513	04	FT-ICR-MS法は広い質量範囲と高い分解能での測定が可能であり、蛋白質などの分析にﾒﾘｯﾄ。本報は測定原理、分解能、ｲｵﾝ生成、ｲｵﾝ導入などについて解説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	IRMS	奈良岡　浩	超微量有機分子の安定水素・炭素同位対比測定とその応用	ぶんせき		8	456	04	GC一燃焼一同位体比質量分析からGC-熱分解一同位体比質量分析へ移行。数ﾅﾉﾓﾙの超微量有機分子の安定同位体比の測定が可能（解説）
ｾﾝｼﾝｸﾞ	AAS,ICP-AES ICP-MS	大島　光子	フローインジェクション分析	ぶんせき		9	528	04	検出として、ICP-MSやICP-AES、AASなどを用いたFIAの方法についての進歩総説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	SERS	金　継業	局所表面分析のための表面増強ラマン散乱ナノプローブ	ぶんせき		6	320	05	ﾄﾋﾟｯｸｽ紹介 表面増強ﾗﾏﾝ散乱と近接場光学顕微鏡とを複合化した近接場ﾗﾏﾝ分光計測でしようするﾅﾉﾌﾟﾛｰﾌﾞの開発。 光ﾌｧｲﾊﾞｰの先端をﾚｰｻﾞｰ溶融報で100nmまで先鋭化し、その表面に銀を島状に蒸着したﾌﾟﾛｰﾌﾞで、10^6感度が増強
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	cyclic voltammetry	Ｓ．Ｎｅｕｇｅｂａｕｅｒ	Analysis in Ultarasmall Volumes: Microdispensing of Picoliter Droplets and Analysis without Protection　from Evaporation	Anal.Chem	76	2	458	04	1ﾄﾞﾛｯﾌﾟ　150pLを任意の位置に滴下するﾏｲｸﾛﾃﾞｨｽﾍﾟﾝｻｰを開発し、Fast-Scan Cyclic Voltammetryの応用
ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ	試料導入	林　英男	レーザーアプレーション　ICPMSにおける試料粒子微細化の検討	ぶんせき		7	410	05	ﾚｰｻﾞｰｱﾌﾞﾚｰｼｮﾝの過程で発生する微粒子の粒径分布を揃える方法としてﾀﾞﾌﾞﾙﾊﾟﾙｽﾚｰｻﾞｰ法を検討
ｾﾝｼﾝｸﾞ	SERS	蒲生　啓司	金ナノ粒子を用いた生体内陰イオン種の視覚化	ぶんせき		7	410	05	粒径が数10nmの金粒子の表面に脂肪族ｱﾐﾄﾞを修飾した金ﾅﾉ粒子を合成。この金ﾅﾉ粒子は微量の陰ｲｵﾝと結合することでSERMが著しく減少するので、陰ｲｵﾝの高感度ｾﾝｻｰとして利用可能。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	光学顕微鏡	石岡　寿雄	シリカ微粒子の凝集状態変化を利用した分子間相互作用の計測	ぶんせき		7	411	05	粒子の分散状態や凝集状態を直接観察することにより、高度な機器を用いない簡易ﾊﾞｲｵｱｯｾｲ法の提案。 粒子表面を修飾する化合物を選択することにより、分子間の相互作用の変化をい計測できる

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｾﾝｼﾝｸﾞ	UV/VIS	前田　耕治	紫外可視吸収スペクトル用電解セルの新しい工夫	ぶんせき		10	582	05	吸収ｽﾍﾟｸﾄﾙ測定用の電解ｾﾙについての報告 ｽﾗﾌﾞ導波管を電極とし、入射光が導波管の中を全反射しながら進み、滲みだしたｴﾊﾞﾈｾﾝﾄ波で電極表面の吸収ｽﾍﾟｸﾄﾙを測定
ｾﾝｼﾝｸﾞ		今坂　藤太郎	Rainbow Stars－極限の超短パルス光発生に挑む	ぶんせき		10	583	05	超短ﾊﾟﾙｽ光（フェムト秒）ﾚｰｻﾞｰの開発
ｾﾝｼﾝｸﾞ	LIF、 TLM	北森　武彦	単一分子計測法	ぶんせき		9	506	04	μ空間（１ｆL）中に存在する単一分子を計測する方法として、ﾚｰｻﾞｰ誘起蛍光法、表面増強ﾗﾏﾝ散乱法、根sつレンズ顕微鏡法について、原理と測定例を紹介
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾗﾏﾝ	尾崎　幸洋	金属ナノ粒子凝集体の表面に吸着した単一分子の表面増強ラマン散乱	ぶんせき		12	699	04	金属ﾅﾉ粒子や金属表面に分子が吸着するkとによって生じる表面増強ラマン散乱に共鳴ﾗﾏﾝ共鳴が重なると、通常のﾗﾏﾝ散乱に比べ1012～1015倍増大する。これにより単一分子ﾚﾍﾞﾙの振動分光が可能。その原理、特長、応用例を解説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	質量分析	鮎沢　大	病態を解析するプロテオミクス	ぶんせき		11	600	05	病態ﾌﾟﾛﾃｵﾐｸｽは、生体試料の調製、蛋白質/ペプチドの分画、質量分析、解析ソフト、蛋白質ﾃﾞﾍﾞｰﾀﾍﾞｰｽ技術によって構成される。これらの各々についての解説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	質量分析	明石　知子	タンパク質の構造解析法としての質量分析	ぶんせき		8	426	05	蛋白質の構造解析に用いられる質量分析計について、ｲｵﾝ源と相性の良い量分離部、蛋白質を同定する方法などについて解説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	電気化学検出 SPR	丹羽　修	電気化学・光デバイスを用いたバイオセンサーの高機能化	ぶんせき		5	227	05	ﾊﾞｲｵｾﾝｻｰの要素技術と機能化に関する解説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	前処理 分離	石田　晃彦	オンチップアフィニティークロマトグラフィー	ぶんせき		5	258	05	生物学的親和性に基づくｱﾌｨﾆﾃｨｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌｨｰをﾏｲｸﾛﾁｯﾌﾟ上に集積化の紹介
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾎﾟﾙﾀﾝﾒﾄﾘｰ	横井　邦彦	ストリッピングボルタンメトリー	ぶんせき		3	141	05	ASV（還元濃縮・酸化溶出法）、AdSV（吸着濃縮・酸化溶出）、ACSVなどについての進歩総説
ｾﾝｼﾝｸﾞ	GE-XRF μXRF	Kouichi Tsuji	Grazing-Exit and Micro X-ray Fluorescence Anlyses for Chemical Microchips	ANALYTICAL SCIENCES	21	7	799	05	ﾏｲｸﾛﾁｯﾌﾟの検出器として、GE-XRF　と　μXRFを応用し、CuSO4やCdClの標準液をﾁｯﾌﾟに流して測定
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ分光	永井　直人	テラヘルツ分光法の工業材料分析への応用	光学	34	9	465	05	ﾃﾗﾍﾙﾂ分光法の原理と医薬品、絶縁体薄膜、ﾎﾟﾘﾏｰ、ﾅﾉｺﾝﾎﾟｼﾞｯﾄ、ｼﾘｺﾝｳｴﾊｰなどの即定例を紹介
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ分光 ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	法澤　公寛	バイオ関連材料のテラヘルツ分光	光学	34	9	475	05	ﾃﾗﾍﾙﾂ帯は生体関連試料の水素結合や蛋白質相互作用に相当するｴﾈﾙｷﾞｰ領域であり、ﾊﾞｲｵ関連材料への応用が期待される。ﾃﾗﾍﾙﾂ分光とﾃﾗﾍﾙﾂｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞについて紹介
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ分光	深澤　亮一	テラヘルツ時間領域分光法と分析化学	ぶんせき		6	290	05	ﾃﾗﾍﾙﾂ時間領域分光法の原理と材料分野、食品分野、農業分野、ｾｷｭﾘﾃｨ分野、ﾊﾞｲｵ分野、医用分野などへの応用の可能性を紹介
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ分光	大谷　知行	テラヘルツ波の利用技術の進展	光学	34	9	450	05	ﾃﾗﾍﾙﾂ波の利用技術に関する解説。 欧米の技術開発動向、ﾃﾗﾍﾙﾂ発生器、郵便物内の薬物検査などを紹介
ｾﾝｼﾝｸﾞ	超音速分子ｼﾞｪｯﾄ分光	今坂　藤太郎	超音速分子ジェット分光分析　－基礎からダイオキシン分析への応用まで－	分析化学	50	1	3	00	超音速分子ｼﾞｪｯﾄ分光法の原理と分析化学への応用について解説。方向俗化合物、ｱﾐﾉ酸、ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ、ﾎﾟﾘﾏｰ熱分解物、ﾀﾞｲｵｷｼﾝ類などの測定例を紹介
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾚｰｻﾞｰ光散乱分光法	澤田　嗣郎	レーザー光散乱分光法の新展開	分析化学	54	6	427	05	時間分解準弾性ﾚｰｻﾞｰ散乱法と電子増強ﾗﾏﾝ散乱法の原理と応用をに解説ついて報告。

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｾﾝｼﾝｸﾞ	ﾏｲｸﾛｱﾚｲ ﾌﾟﾛﾃｲﾝﾁｯﾌﾟ	藤原　一彦	自己組織化プロテインマイクロアレイ	ぶんせき		4	201	05	細胞から取り出した蛋白質を化学修飾により固定化・ｱﾚｲ化する従来法と異なり、無細胞蛋白質合成をｱﾚｲ上で行い、合成された蛋白質を抗体と結合させる方法（核酸ﾌﾟﾛｸﾞﾗﾏﾌﾞﾙﾌﾟﾛﾃｲﾝｱﾚｲ）。目的とする蛋白質をアレイ上で自己組織化できる。
ｾﾝｼﾝｸﾞ	分子認識 蛍光	佐竹　弘行	蛍光性オリゴヌクレオチドプローブを用いた遺伝子解析	ぶんせき		4	201	05	近年､ﾀｰｹﾞｯﾄとなるDNAと相互作用することにより蛍光強度が増大する蛍光性ｵﾘｺﾞﾇｸﾚｵﾁﾄﾞが開発されて、一塩基多型（SNPｓ）の検出に使用されている。このｵﾘｺﾞﾇｸﾚｵﾁﾄﾞに選択性を持たせることにより、DNAの４塩基のﾐｽﾏｯﾁを検出可能
ｾﾝｼﾝｸﾞ	蛍光	文珠四郎秀昭	単一分子の分子配向の解析	ぶんせき		1	44	05	単一分子の三次元的な配向を解析。 励起光を開口数の大きな対物ﾚﾝｽﾞを用いて小さく絞り、励起ｴﾘｱに一分子のみが存在する条件で同じ対物ﾚﾝｽﾞで蛍光ｲﾒｰｼﾞを高感度CCDｶﾒﾗで観察し蛍光の角度分布を見る
ｾﾝｼﾝｸﾞ	FIA	石井有意	FIAにおけるユニバーサルデザイン化ーアルミニウム測定用循環式FIAをモデルにー	第４６回ﾌﾛｰｲﾝｼﾞｪｸｼｮﾝ分析分析講演会・講演要旨集		46	19	05	FIAにおけるユニバーサルデザイン化の要件とその実現に関する報告
ｾﾝｼﾝｸﾞ	電気泳動 蛍光	細川和生	PDMSの特性を活かした自律型マイクロチップ	高分子	54	8	562	05	ﾎﾟﾘｼﾞﾒﾁﾙｼﾛｷｻﾝ（PDMS）のガス溶解性を利用した新しいﾏｲｸﾛﾁｯﾌﾟ電気泳動法を開発。ﾏｲｸﾛ流路内の空気がPDMSに溶解することによりﾏｲｸﾛ流路が減圧になり溶液が流路内に注入される。ﾎﾟﾝﾌﾟレスの送液方法。
ｾﾝｻｰ	クーロメトリー	Jacqelline K. Barton et al.	Single-base mismatch detection based on charge transduction through DNA	Nucleic Acids Res.	27		4830	99	従来の電気化学ＤＮＡセンサーとは全く違った角度から、ＤＮＡが電子移動を担うことを前として、その性質を利用したＤＮＡ一塩基ミスマッチの検出法を紹介する。具体的には、金電極にＤＮＡを自己組織化させることで絶縁し、ＤＮＡにメディエーターを相互作用させることで”ＤＮＡを介して”電流応答をとり、ここから金電極とメディエーターの間にある塩基スタッキングの状態を評価する。
ｾﾝｻｰ	クーロメトリー	Jacqelline K. Barton et al.	An electrical probe of protein-DNA interactions on DNA-modified surfaces	Nature biotech.	20		282	02	ＤＮＡが電子移動を担うことを前として、その性質を利用したＤＮＡー蛋白質複合体の相互作用を検出法を紹介する。具体的には、ＤＮＡを電気化学的デバイスの一つとして用いるものである。
ｾﾝｻｰ	ＱＣＭ	Yi Fu and Harry O. Finklea	Quartz Crystal Microbalance Sensor for Organic Vapor Detection Based on Molecularly Imprinted Polymers	Anal. Chem.	75		5387	03	空気中にある有機分子を分析するためにselective sensorを用い、リアルタイム計測を行った。水晶振動子（QCM)の表面にmolecular imprinting polymer(MIP)を施し、認識対象である分子を鋳型とし、選択性を持たせた。今回の研究では、QCMに高選択的吸収・吸着反応が可能なMIPを固定して高精度の新規ガスセンサの開発を目的とした。
ｾﾝｻｰ	蛍光分光光度計	Seiichi Nishizawa, Keitaro Yoshimoto, Takehiro Seino,	Fluorescence detection of cytosine/guanine transversion based on a　hydrogen bond forming ligand	Talanta	63		175	04	オリゴデオキシヌクレオチド(ODNs）を含んでいるabasic site(AP site）を組み合わせて、がん抑制遺伝子 p53 のcyrosine©/ グアニン(G)突然変異

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
		Chun-Yan Xu, Masakazu Minagawa, Hiroyuki Satake, Aijun Tong, and Norio Teramae							シーケンスの蛍光検出のために配位子(2アミノフェノール-7-メチル -1,8-naphthyridine(AMND))を形作る水素結合の潜在的な使用を実証する。
ｾﾝｻｰ	Constant current stripping analysis	Emil Palecek, Michal Masarik, Rene Kizek, Dirk Kuhlmeier, Jorg Hassmann, and Jurgen Schulein	Sensitive Electrochemical Determination of Unlabeled MutS Protein and Detection of Point Mutations in DNA	Anal. Chem.				04	MutS タンパク質が原核と真核細胞でＤＮＡ修複システムで重要な役割を果たす。それは二重鎖のＤＮＡのunpairとmispair塩基を認識し、そしてin vitroのポイントミューテーションの検出のために使われることができる。我々はこのタンパク質の小さい量が何も標識化なしで水銀と炭素電極において電気化学的に検出されることができることを示した。 Constant current stripping analysis（CPSA）と水銀電極を用いることにより、このタンパク質の attomolesの10倍が検出されることができる。炭素電極においての定量感度は３桁以上低い
ｾﾝｻｰ	FPD(フラット・パネル・ディテクター)	新井嘉則, (松本歯大 総合歯科医研)	臨床理工講座　最新のFPDを採用した第2世代の歯科用小型X線CT「3DX multi micro CT」について	日本歯科評論	759		103	05	歯科用X線CT。構造はシンプルで,X線を入射して蛍光する面と,その光を受ける半導体だけで構成されている。この3DX-FPDは直径4cm×高さ4cmと直径6cm×高さ6cmの撮像領域を切り替えることが可能になり,解像力は従来のものより格段に改善された。1検査に対する被曝線量については,4cm×4cmの場合が従来と同等で,6cm×6cmでは4倍程度高くなったが,撮像領域も広くなったので,領域あたりの被 曝線量は同等である。
ｾﾝｻｰ	PET	清水成宜, 蔵重和央, 碓井達也, 志村直明, 鎌田充志, 軍司章弘, SENGUTTUVAN N., 住谷圭二, 石橋浩之, (日立化成工業)	PET用シンチレータ	NIRS－M (Natl Inst Radiol Sci)	NO. 178		85	05	PET用シンチレータとして(Lu,Gd)2SiO5(LGSO)結晶を開発した。LGSOはLSOとGSOの混合結晶で,立上り時間や減衰時間が速く,蛍光出力が高い。γ線感度はGSOよりも高かった。蛍光の立上り時間は<1ns,蛍光出力はGSOの1.5倍であった。しかし,蛍光曲線は数10ns程度の速い成分と数100ns程度の遅い成分からなり,遅い減衰成分が大部分を占めた。
ｾﾝｻｰ	蛍光性量子ドット(FQD)	SANTRA S, YANG H, HOLLOWAY P H, STANLEY J T, MERICLE R A, (Univ. Florida, Florida)	Synthesis of Water-Dispersible Fluorescent, Radio-Opaque, and Paramagnetic CdS:Mn/ZnS Quantum Dots: A Multifunctional Probe for Bioimaging	J Am Chem Soc			1656	05	蛍光性量子ドット(FQD)の機能性と構造,組織面での展開に注目し,生体内での生体標識(例:MRI,コンピュータトモグラフィー)としての利用が可能なFQDについて,その合成と特性化及び蛍光,X線透過,磁性プローブとしての特性の測定に基づいて検討した。このFQDには,DNA,蛋白質,ペプチド,抗体などの生体分子を付着でき,生体内環境で安定なことを特徴とする。このFQDの生体画像化への有用性(TATペプチドへの接合,ラットの脳の柔組織と血管の染色など)についても明らかにした。
ｾﾝｻｰ	ｱﾝﾍﾟﾛﾒﾄﾘ	高本　雅代	ポリオキソメタレートを用いた電気化学センサー	ぶんせき		2	96	05	ﾎﾟﾘｵｷｿﾒﾀﾚｰﾄは遷移金属イオンと酸素さん酸ｲｵﾝや金属イオンと縮合した多核錯体であり、多電子可逆酸化還元を受ける特長を利用して硝酸ｲｵﾝや亜硝酸ｲｵﾝなどのｾ

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
									ｾﾝｻｰとしての展開が可能
ｾﾝｻｰ	総説	加納　健司	生体物質の電気分析化学	ぶんせき		2	90	05	電気化学的ﾊﾞｲｵｾﾝｻｰに関する進歩総説
ｾﾝｻｰ	局在ﾌﾟﾗｽﾞﾓﾝ共鳴	上野　貢生	金属ナノ構造体表面での局在プラズモン共鳴と増強ラマン散乱を用いたセンシング	ぶんせき		3	153	05	金属ﾅﾉ構造体表面で発生する局在ﾌﾟﾗｽﾞﾓﾝ共鳴の電場増強効果を利用したﾊﾞｲｵｾﾝｻｰの特性と動向を解説
ｾﾝｻｰ	ｲｵﾝ選択性電極	木村　恵一	ニュートラルキャリヤー型イオンセンサー	ぶんせき		6	308	05	ﾆｭｰﾄﾗﾙｷｬﾘﾔ型ｲｵﾝｾﾝｻｰは６０年代から研究されており、最近の進歩についての総説。
ｾﾝｻｰ	QCM	岡畑　恵雄	分子認識と酵素反応を重さで測る	ファルマシア	41	2	155	05	生体間相互作用を計測する方法の一つである水晶発振子ﾏｲｸﾛﾊﾞﾗﾝｽ法の解説。原理とDNA二本鎖への低分子化合物の結合、DNAﾎﾟﾘﾒﾗｰｾﾞによるDNA鎖伸長反応の解析などを報告
ｾﾝｻｰ	SPR	森岡　弘志	表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）テクノロジー	ファルマシア	41	2	149	05	SPR法の原理、特長、ｱﾌﾟﾘｹｰｼｮﾝを解説
ﾃﾞｰﾀ解析	生物ﾙﾐﾈｯｾﾝｽ	ISHIURA Masahiro et al	RAP, an integrated program for monitoring bioluminescence andanalyzingcircadian rhythms in real time	Anal Biochem	340	2	193	05	日周期生物ルミネセンスデータを処理するための統合周期解析プログラム(RAP)を開発した。DNAアレイ実験やノーザン及びブロット法などによって得られた他のデータも解析できる。
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ ﾃﾞｰﾀ解析	ﾃﾗﾍﾙﾂ	FUKASAWA Ryoich et al	Component spatial pattern analysis of chemicals by use oftwo-dimensionalelectro-optic terahertz imaging.	Appl Opt	44	25	5198	05	ﾃﾗﾍﾙﾂ波を利用した画像解析技術。荷物の中に隠された違法薬物の検出に有効 二次元電気化学ﾃﾗﾍﾙﾂｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ法で透視ﾃﾗﾍﾙﾂ画像を収集し、化学品の成分空間をﾏｯﾋﾟﾝｸﾞ
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	田井野徹 他	超伝導トンネル接合素子(ST.J)を用いたテラヘルツ・イメージング(2)	応用物理学会学術講演会講演予稿集	66th	1	203	05	超伝導ﾄﾝﾈﾙ接合素子を用いたﾃﾗﾍﾙﾂｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	PET	清水成宜, 蔵重和央, 吉田和宏, 軍司章弘, 鎌田充志, 志村直明, SENGUTTUVAN N, (日立化成工業) 石井満, (湘南工科大) 小林正明, (高エネルギー加速器研究機構)	第1部 次世代PET装置開発研究の進捗状況 (3) PET用シンチレータ	NIRS－M (Natl Inst Radiol Sci)	172		25	04	PET装置では単結晶シンチレータ素子が用いられ,高性能かつ低コストなシンチレータが求められている。GSOはエネルギー分解能,蛍光減衰時間,化学的安定性,特性の均一性に特に優れている。直径100mmの割れのないGSO結晶の育成に成功し,蛍光出力,エネルギー分解能,および蛍光減衰時間を測定し,特性の均一性が非常に高いことが分かった。また,大型のZr添加GSO結晶の育成に成功し,シンチレーション特性を評価し,GSOに比べ蛍光出力が20%向上することが明らかになった。
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	CARTS-POWELL Yvonne	Terahertz imaging brings new capabilities to QC applications	Laser Focus World	41	7	109	05	非破壊検査（VIS,UV,IR,X線）で遠赤外～ﾏｲｸﾛ波を利用。ﾌﾟﾗｽﾁｯｸ爆弾や医薬品錠剤の検査に有効。錠剤内部の構造も画像化可能
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	PEPPER Michael et al	3D Chemical mapping using terahertz pulsed imaging	Proc SPIE Int Soc Opt Eng	5727		24	05	開発したﾃﾗﾍﾙﾂ・ﾊﾟﾙｽｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞｼｽﾃﾑを用い、試料から反射したﾃﾗﾍﾙﾂ放射を時間領域でﾋﾟｸｾﾙごとに測定し、FT変換し3Dの化学物質マッピングを構築
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	ﾃﾗﾍﾙﾂ	ABBOTT Derek et al	Terahertz Phase Contrast Imaging	Proc SPIE Int Soc Opt Eng	5649	Pt.2	768	05	位相差顕微鏡の技術をﾃﾗﾍﾙﾂに応用（予備調査段階）
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	テラヘルツ	KAWASE Kodo	Terahertz wideband spectroscopic imaging based on two-dimensionalelectro-optic sampling technique	Appl Phys Lett	86	14	141109	05	二次元の電気光学サンプリング法に基づくTHz分光イメージング装置の帯域幅を広げた。ZnTe結晶で形成した光整流エミッタを用いて,2.0THz以上の高周波数成分を検出した。

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	SPR	YOON H C	Multichannel Surface Plasmon Resonance Imaging and Analysis ofMicropatterned Self-Assembled Monolayers and Protein AffinityInteractions	Langmuir	21	1	166	05	二次元表面プラズモン共鳴(2D-SPR)イメージング系を用いて11-メルカプトウンデカン酸と11-メルカプト-1-ウンデカノールの自己組織化単分子層ならびに生物特異的インターフェロン-γ(IFN-γ)/anti-IFN-γ抗体免疫親和性相互作用のマルチチャンネル像を観測した。自己組織化単分子層のマイクロパターンはチオール結合の紫外光分解を用いて作製した。偏光解析法を用いて単分子層の厚さ変化をサブナノメータスケールで識別することができた。
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	SEM	Wenju Feng, Susan A. Rotenberg, and Michael V. Mirikin	Scanning Electrochemical Microscopy of Living Cells. 5. Imaging of Fields of Normal and Metastatic Human Breast Cells	Anal. Chem.	75		4148	03	
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	MRI	Natarajan Raghunand, Christine Howison, A. Dean Sherry, Shanrong Zhang, and Robert J. Gillies	Renal and Systemic pH Imaging by Contrast-Enhanced MRI	Magnetic Resonance in Medicine	49		249	03	
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	UV/VIS	蔦　瑞樹	スペクトロイメージングによる食品の品質管理	ぶんせき		8	468	05	分光分析のｽﾍﾟｸﾄﾙ情報と位置情報を併せもつﾊｲﾊﾟｰｽﾍﾟｸﾄﾙの計測（ｽﾍﾟｸﾄﾙｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ）を食品の品質管理に応用した例を紹介。ﾌﾟﾛｲﾗｰに人為的に付けられた汚染部位の計測し、品質管理の有効性をﾃｽﾄ
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	走査型電気化学顕微鏡	根岸　貴幸	走査型電気化学顕微鏡による神経細胞のイメージング	ぶんせき		8	467	05	走査型電気化学顕微鏡において、１μmφのリング状の微小電極を用いて、神経細胞の形状(凹凸）を観察
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	蛍光	中園　学	量子ドットを用いて癌移転を知る	ぶんせき		8	482	04	半導体ﾅﾉ結晶の一種である量子ﾄﾞｯﾄはﾊﾞﾝﾄﾞｷﾞｬｯﾌﾟの閾値より高いｴﾈﾙｷﾞｰの光は全て吸収するが、発光はﾄﾞｯﾄのサイズによって決まっている。この量子ﾄﾞｯﾄを化学的に修飾して検体に注入すると前哨ﾘﾝﾊﾟ節の検出が可能。近赤外領域で使用可能
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	蛍光	棚村　好彦	大きな２光子吸収断面積を有する金属イオン認識蛍光プローブ	ぶんせき		9	514	05	二光子吸収は近赤外ﾚｰｻﾞｰで励起して蛍光観察が可能となるので、励起光の透過性や励起ﾚｰｻﾞｰの選択などで有利な方法であり、注目されている。今後、二光子吸収を起こし易い分子の設計と合成が課題である。
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	原子間力顕微鏡	安藤敏夫	高速AFMで生体分子の共同を撮る	BIONICS		Nov.	27	05	AFMは蛋白質分子をﾅﾉ解像度で観察可能であるが、１画面を取得するのに分単位の時間が必要であった。 画面を数十ﾐﾘ秒で取得する高速化と試料への優しさを実現した高速AFMの紹介
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	原子間力顕微鏡	影島賢巳	ﾀﾝﾊﾟｸ質の力学ﾌﾟﾛﾌｧｲﾙをはかる	BIONICS		Nov.	32	05	AFMを用いて、蛋白質の立体構造が持つ力学的性質やﾌｫｰﾙﾃﾞｨﾝｸﾞｽﾀﾞｲﾅﾐｸｽといった情報取得への可能性を紹介
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	蛍光	梅澤喜夫	PIP_3の可視化動態分析	実験医学	22	15	2141	04	生きた細胞内でﾎｽﾌｧｼﾞﾙｲﾉｼﾄｰﾙ3,4,5-三リン酸の動態を時空間可視化分析を実現する蛍光ﾌﾟﾛｰﾌﾞを開発。

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
ｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ	蛍光	Y.Umezawa	Imaging the nanomolar range of nitric oxide with an amplifier-coupled fluorescent indicator in living cells	PNAS	102	41	14515	05	生きた細胞内でNOを蛍光共鳴エレルギー移動法で測定。定量下限0.1ｎM
ｼｽﾃﾑ化	テラヘルツ	Goossen.K et al	Fabrication of a Terahertz Imaging System	AD rep	A	436127	13	05	テラヘルツ画像処理システムの研究開発 テラヘルツビームを生成・検出・処理するシステムを完成し、プリント基板、カーボンナノチューブ、DNAなどの各種試料の侵入または透過画像を製作・解析した
ｼｽﾃﾑ化	ｲﾑﾉｱｯｾｲ	KRASCSENITS Zoltan et al	Biosensors for unattended, cost-effective and continuous monitoringof environmental pollution: Automated Water Analyser Computer SupportedSystem (AWACSS) and River Analyser (RIANA)	Int J Environ Anal Chem	85	12/13	837	05	環境汚染監視、無人・連続・ｺﾝﾋﾟｭﾀ支援・低ｺｽﾄの水質分析ｼｽﾃﾑ 対象は環境ﾎﾙﾓﾝ及び農薬。検出下限：0.2～6.0ｐｇ/ｍｌ
ｼｽﾃﾑ化	QCMｲﾑﾉｱｯｾｲ	SCOTT George et al	Real-Time QCM-D Immunoassay through Oriented Antibody ImmobilizationUsing Cross-Linked Hydrogel Biointerfaces	Langmuir	21	13	5966	05	水晶振動子の金結晶上に抗原やﾏｰｶｰを固定し、抗原抗体反応をQCMで測定　感度25ng/mL
ｼｽﾃﾑ化		YARMUSH M. L.. et al	Molecular Engineering Approaches for Quantifying Hepatic GeneActivity inEmbryonic Stem Cells	Proc IEEE Annu Northeast Bioeng Conf	31st		209	05	非ｳｨﾙｽﾌﾟﾗﾐﾄﾞを使用して、アルブミンのﾘｱﾙﾀｲﾑ発現ﾚﾍﾞﾙを解析するｼｽﾃﾑ 細胞ー細胞相互作用や細胞成分成熟の解析の可能性
ｼｽﾃﾑ化		松浦和則	発現ディスプレイによる酵素活性の網羅的解析	化学	60	6	64	05	酵素機能の網羅的解析法　ﾘﾎﾞｿｰﾑﾃﾞｨｽﾌﾟﾚｲ、酵素活性ﾌﾟﾛｰﾌﾞ、DNAﾏｲｸﾛｱﾚｲを組み合わせたﾊｲｽﾙｰﾌﾟｯﾄなこう祖のﾌﾟﾛﾃｵｰﾑ解析を行なう「発現ﾃﾞｨｽﾌﾟﾚｰ」の開発
ｼｽﾃﾑ化	テラヘルツ	HOSAKO I	Photonics Technologies Optical Thin Film Technology Used in theTerahertz Frequency	J Natl Inst Inf Commun Technol	51	1/2	87	05	多層構造中の各層は,光領域で用いられる被膜よりはるかに厚く,数μm～数十μmの膜厚を要するので,THz領域で用いる多層光被膜の製造法を開発した。
システム	スペクトロスコピー光コヒーレンストモグラフィー(SOCT)	XU C, YE J, MARKS D L, BOPPART S A, (Univ. Illinois at Urbana-Champaign, Illinois)	Near-infrared dyes as contrast-enhancing agents for spectroscopic optical coherence tomography	Opt Lett			1647	04	生体組織の光コヒーレンストモグラフィー(OCT)画像の低いコントラストを増強するために,スペクトロスコピー光コヒーレンストモグラフィー(SOCT)が開発されたが, SOCTにはOCTで一般に用いられるレーザ波長帯域において殆どの生体組織がスペクトル活性でないことによる限界が伴う。この場合,吸収スペクトルがOCT光源のスペクトルに収まる近赤外色素を利用すると,コントラストの増強が可能になる。そこで, SCOTへの近赤外色素の利用を試み,その効果を実証した。
システム	蛍光光拡散トモグラフィー法	MILSTEIN A B, OH S, (Purdue Univ., IN, USA) STOTT J J, BOAS D A, (Harvard Medical School, MA, USA) MILLANE R P, (Univ. Canterbury, Christchurch, NZL) BOUMAN C A, WEBB K J	Fluorescence optical diffusion tomography using multiple-frequency data.	J Opt Soc Am A			1035	04	光拡散トモグラフィー(ODT)は,脳や腫ようなどの生体組織の撮像の分野において興味をもたれている測定法である。これまでは主に単一の周波数が利用されていたが,画質が悪いなどの問題があった。そこで,多重周波数データを用いた蛍光光拡散トモグラフィー法を提案した。この方法では,Bayes推定と非線形オプティマイザによって,蛍光の収率や寿命を再生するため,周波数ドメイン拡散方程式モデルを利用した。計算機シミュレーションやラボ実験により,この方法を実証した。多重周波数を用いることにより,画像再生の品質が改善された。多重変調周波数を利用する利点を論じた。

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
システム	放射光X線吸収と蛍光CTの組み合わせ	LEMELLE L, SIMIONOVICI A, GILLET P, (ENS Lyon, Lyon, FRA) TRUCHE R, (CEA-Grenoble, Grenoble, FRA) RAU C, CHUKALINA M, (European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), Grenoble, FRA)	A new nondestructive X-ray method for the determination of the 3D mineralogy at the micrometer scale	Am Mineral			547	04	放射光X線吸収と蛍光CTの組み合わせはサブミリオーダーの鉱物をミクロンオーダーの精度でかつ内部に進入せず非破壊で3次元組織を決定できる新しい方法である。放射光を用いNWA817火星いん石中のオリビン粒に対してCT測定を行った。ネットワーク状の割れ目や数ミクロンの厚さの層状構造が粒子内部にみられた。今回得られた情報は準定量的な3次元の鉱物学的データを得るには十分な精度があり,以前EPMAにより得られたデータとよく一致している。
システム	シンクロトロン放射誘起マイクロX線蛍光分析(μSRXRF)および断層撮影法(μSRXRFT)を組み合わせた手法	CAMERANI M C, STEENARI B-M, PANAS I, (Chalmers Univ. Technol., Goeteborg, SWE) GOLOSIO B, SOMOGYI A, SIMIONOVICI A S, (European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), Grenoble, FRA)	X-ray Fluorescence Tomography of Individual Municipal Solid Waste and Biomass Fly Ash Particles	Anal Chem			1586	04	都市固形廃棄物およびバイオマスのフライアッシュ(FA)単粒子内の元素の2D分布の測定のためにシンクロトロン放射誘起マイクロX線蛍光分析(μSRXRF)および断層撮影法(μSRXRFT)を組み合わせた手法を検討した。走査μSRXRFによってFA単粒子内のCd元素分布は不均一であり,内部分布は得られなかった。μSRXRFTによるスポットサイズが2×5μm`2´のマイクロビームの回転-併進走査によってFA単粒子の連続測定が可能であった。改良同時的代数再構築法アルゴリズムによって2D内部元素分布像が得られ,他の測定元素の位置と共にCd含有領域のサイズと位置が得られた。これらの結果からCd濃度はFA単粒子の表面より芯中に高濃度であった。両FAにおいてCa含有マトリックスが主要なCd担持相であることが分かった。
システム	透過トモグラフィー,X線蛍光トモグラフィー(XRFT)とComptonミクロトモグラフィーを同時測定した。	GOLOSIO B, SOMOGYI A, SIMIONOVICI A, BLEUET P, SUSINI J, (European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, FRA) LEMELLE L, (ENS Lyon, Lyon, FRA)	Nondestructive three-dimensional elemental microanalysis by combined helical x-ray microtomographies	Appl Phys Lett			2199	04	X線ミクロビームを螺旋状に走査して透過トモグラフィー,X線蛍光トモグラフィー(XRFT)とComptonミクロトモグラフィーを同時測定した。これらの測定により得られた情報を複合化する最近開発された方法を用いて,微量濃度まで三次元的な元素組成マップが得られた。三次元的な定量的な元素分布もサブμm分解能で得られることを明らかにした。
システム	Raman散乱線,Rayleigh散乱線およびCOレーザ誘起蛍光(LIF)線の撮像を組合せた。	KARPETIS A N, SETTERSTEN T B, SCHEFER R W, BARLOW R S, (Sandia National Lab., California)	Laser imaging system for determination of three-dimensional scalar gradients in turbulent flames	Opt Lett			355	04	乱流炭化水素火炎中の三次元(3D)スカラー勾配を測定するための撮像装置について報告した。Raman散乱線,Rayleigh散乱線およびCOレーザ誘起蛍光(LIF)線の撮像を組合せて,炭化水素炎の主用成分,温度,混合ゆらぎ,スカラー散逸の一次元サロゲートの単一ショット同時測定を可能にした。一方,OHについては二つの交差する平面LIF測定を同時に行うことで,瞬時火炎の方向を決定した。この方法により単一ショットでの乱流火炎の一定領域の完全3Dスカラー散逸の評価が可能になった。
システム	光コヒーレンストモグラフィー(OCT)とレー	TUMLINSON A R, HARIRI L P, UTZINGER U, BARTON J K, (Univ.	Miniature endoscope for simultaneous optical coherence tomography and laser-induced fluorescence measurement.	Appl Opt			113	04	直径2.0mmの内視鏡パッケージにおいて,光コヒーレンストモグラフィー(OCT)とレーザ誘起蛍光(LIF)を結合した系を設計した。

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
	ザ誘起蛍光(LIF)を結合した系を設計した。	Arizona,AZ, USA)							OCTから,6mmの場において,18μmの分解能で,断面構造の情報を得た。LIFスペクトルから,組織内化学情報を得た。円筒形の窓に起因したOCTビームの非対称を低減するため,ロッドプリズムの利用を提案した。
システム	光学的プローブを選択し,直径1 mmの大きさの,空間的に離れたマウス肺腫ようを検出。	GRIMM Jan, KRISCH David G., WINDSOR Stephen D., NTZIACHRISTOS Vasilis, ????? WEISSLEDER Ralph, (Harvard Medical School, MA) ????? KIRSCH David G., KIM Carla F. Bender, SANTIAGO Philip M., JACKS Tyler, ????? (Massachusetts Inst. Technol., MA)	Use of gene expression profiling to direct in vivo molecular imaging of lung cancer	Proc Natl Acad Sci USA			14404	05	遺伝子発現プロファイリングを用い,ヒト肺腺癌のマウスモデルでカテプシンシステインプロテアーゼが著しくアップレギュレートされていることを見出した。カテプシンにより活性化される光学的プローブを選択し,直径1 mmの大きさの,空間的に離れたマウス肺腫ようを検出した。蛍光シグナルの3Dマップを作成し,それらを解剖学的コンピューター断層撮影画像と併せ,蛍光シグナルと腫ようの間の密接な相関を示した。同じマウスで連続的に得られた画像を用い,腫ようの進行を追跡できた。遺伝子発現プロファイリングを利用し,肺癌を造影するための分子標的が同定可能である。
システム	非均質性拡散媒質の蛍光トモグラフィー	SOUBRET Antoine, NTZIACHRISTOS Vasilis, (Harvard Medical School, MA,USA) RIPOLL Jorge, (Foundation for Res. and Technol.-Hellas, Heraklion,GRC)	Accuracy of Fluorescent Tomography in the Presence of Heterogeneities: Study of the Normalized Born Ratio	IEEE Trans Med Imaging			1377	05	非均質性拡散媒質の蛍光トモグラフィーの性能を調べた。平行平板撮像装置とフィルタ付CCDカメラを用いて実験を行った。バックグラウンドの非均質性のレベルを模擬するために,様々な吸収分布を組合わせた複数の吸収体で囲まれた蛍光管からなるファントムを用いた。また,膜のような低吸収率層の影響も調べた。正則化したBorn近似は高いバックグラウンド非均質性でも蛍光色素の位置と形状を正確に抽出できることを示した。
システム	共焦点レーザ顕微鏡	森崎想, 佐藤哲大, 小谷俊彰, 中尾恵, 杉浦忠男, 湊小太郎, (奈良先端科学技術大学院大)	共焦点レーザ顕微鏡を用いた負荷印加による細胞骨格の応力推定	Med Imaging Technol			234	05	生体組織の疾患では,その形状が系時的に変化する。そこで,細胞の状態変化を定量的に表す指標として細胞の力学的特性に着目する。本研究では,単一細胞に負荷を加えながら,共焦点レーザ顕微鏡でその3次元断層画像を取得し,細胞骨格の応力を測定するシステムを提案する。その基礎システムとして,マイクロニードルを用いて細胞骨格の変位とニードルのたわみを計測するシステムを開発した。
システム	蛍光分子性トモグラフィー(FMT)	GAO Melisa, LEWIS George, TURNER Gordon, SOUBRET Antoine, NTZIACHRISTOS Vasilis, (Harvard－MIT Div. Health Sci. and Technol. Biomedical Optics Summer Inst., MA, USA) GAO Melisa, (Princeton Univ., NJ, USA) LEWIS George, (Univ. Miami, FL, USA)	Effects of background fluorescence in fluorescence molecular tomography.	Appl Opt			5468	05	蛍光分子性トモグラフィー(FMT)は最近開発された結象法で,遺伝子などの機能を可視化する方法として注目されている。光学結像系や蛍光プローブの改良により,生体組織内のプロテオミクスを可視化する方法が改善された。背景蛍光の効果を補正するために,空間均質および不均質なファントムから得られたバルク測定結果に対して三次多項式をフィットすることを利用した。画像再生の前に,原データから平均蛍光応答を減算することにより,画質や定量精度が改善されることが分かった。この減算法は非特異性のバックグラウンド蛍光分

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
		TURNER Gordon, SOUBRET Antoine, NTZIACHRISTOS Vasilis, (Massachusetts General Hospital and Harvard Univ., MA, USA)							布の適応補正のための有望な方法である。
システム	X線干渉計を持つ位相コントラストX線イメージング	TAKEDA Tohoru, (Graduate School of Comprehensive Human Sciences, Univ. of Tsukuba, Tsukuba−shi, Ibaraki 305−8575, JPN)	Phase−contrast and fluorescent X−ray imaging for biomedical researches	Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A			38	05	生物医学用に位相コントラスト及び蛍光技術によるシンクロトロンX線イメージングシステムを開発した。X線干渉計を持つ位相コントラストX線イメージングは生体目標物中の内部軟部組織を高感度で識別できるので,造影剤を用いなくても詳細な形態学的構造が撮像できる。蛍光X線CTはよう素のような特定の高原子番号元素を10`-6 ´ml体積中でpgのオーダで検出でき,標識剤により機能情報が得られる。
システム	複数角度,複数投影照射方式を用い,適切なフィルタを備えた高感度電荷結合デバイスのカメラにより,検出を行う。	ZACHARAKIS Giannis, WEISSLEDER Ralph, NTZIACHRISTOS Vasilis, (Harvard Medical School, MA, USA) RIPOLL Jorge, (Foundation for Res. and Technol.-Hellas, Heraklion, GRC)	Fluorescent Protein Tomography Scanner for Small Animal Imaging	IEEE Trans Med Imaging			878	05	ここでは動物丸ごとの蛍光蛋白質のトモグラフィイメージングを行う,新しいシステムを示した。このトモグラフィ法は,複数角度,複数投影照射方式を用い,適切なフィルタを備えた高感度電荷結合デバイスのカメラにより,検出を行う。拡散方程式の拡張解を用いて,光伝播をモデリングし,可視波長での組織の高い吸収と散乱を明らかにした。この技術がファントムおよび組織の両者の蛍光発光を,mm以下の空間分解能で定量的に検出できることを示した。
システム	蛍光光拡散トモグラフィー	MILSTEIN Adam B, KENNEDY Michael D, LOW Philip S, BOUMAN Charles A, WEBB Kevin J, (Purdue Univ., IN, USA)	Statistical approach for detection and localization of a fluorescing mouse tumor in Intralipid.	Appl Opt			2300	05	組織表面上での蛍光測定から,多重散乱している均一な媒質中の数ミリメートル下に隠された蛍光腫ようの検出と位置決めのための方法を提出した。測定系には拡散方程式を含んだ統計的モデルを用い,画像再構成には逆散乱法に基づいた蛍光光拡散トモグラフィーを用いた。二値仮説試験アプローチの使用による検出と,最尤法の使用による位置決めのためのアプローチを開発した。葉酸塩インドシアニン結像剤により与えられる腫よう-バックグラウンドコントラストとの結合により,蛍光増強光乳房撮影の性能が改良されることを予測した。
システム	シンクロトロンベース蛍光発光および吸収端計算機極小トモグラフィー(CMT)	MCNEAR D H JR, PELTIER E, EVERHART J, SPARKS D L, (Univ. Delaware,DE) CHANEY R L, (USDA-ARS, MD) SUTTON S, NEWVILLE M, RIVERS M, (Univ. Chicago, IL)	Application of Quantitative Fluorescence and Absorption-Edge Computed Microtomography to Image Metal Compartmentalization in Alyssum murale	Environ Sci Technol			2210	05	シンクロトロンベース蛍光発光および吸収端計算機極小トモグラフィー(CMT)による超蓄積植物組織での金属の区画化および濃度の定量を検討した。葉,茎および根試料の蛍光発光CMTから,ニッケル(Ni)が茎および葉皮組織に蓄積し,またNiを超蓄積するA. muraleの葉表面のCaに富む毛状突起部にマンガン(Mn)と共に蓄積することを示した。吸収端CMTでは最も高い金属濃度の三次元分布が得られ,表皮性局在化および毛状突起部でのNiおよびMnの共局在化が葉全体で認められ,金属無害化および貯蔵に寄与

分類	検出法	著者	タイトル	雑誌名	巻	号	頁	年	概要
									する可能性を示した。
システム	光励起蛍光自動投影トモグラフィー(OFAPT)	OZANYAN Krikor B., MCCANN Hugh, (Univ. Manchester Inst. Sci. and Technol. (UMIST), Manchester, GBR)	Efficiency and Data Correction for OFAPT Sensors With Fiber Receivers	IEEE Sens J	VOL. 5	NO. 2	195	05	光励起蛍光自動投影トモグラフィー(OFAPT)センサヘッドの設計に不可欠な,効率の計算と生データの補正の問題を取り上げた。感度と効率の計算に,汎用の数値解析方法を開発した。小さな離散的なボクセルからの蛍光の収集効率計算を中心にアルゴリズムを構築した。光検出器先端より所定の距離からOFAPTレーザビームで励起した全ボクセルの寄与を集計し,センサヘッドの効率を距離の関数として得た。このOFAPTシステムが炭化水素ガス混合物の蛍光に対して有望なことを述べた。
システム	蛍光増強周波数領域光子移動(FDPM)トモグラフィー	ROY R, THOMPSON A B, GODAVARTY A, SEVICK-MURACA E M, (Texas A & M Univ., TX, USA)	Tomographic Fluorescence Imaging in Tissue Phantoms: A Novel Reconstruction Algorithm and Imaging Geometry	IEEE Trans Med Imaging			137	05	蛍光増強周波数領域光子移動(FDPM)トモグラフィーのために,変調励起光による面照明と利得変調イメージ増強CCDカメラによる放射蛍光の面収集測定による新しい画像再構成アルゴリズムを開発した。画像再構成問題は,ペナルティ/修正障壁関数(PMBF)法と結合拡散方程式に基づく非線形最小二乗単純限界制約付最適化問題として公式化した。大規模問題に対して関数を最小化するため,PMBF法の目的関数の中に単純限界制約を含め,信頼領域を持つ勾配による打切Newton法を使用した。アルゴリズムを使用して,単一対象内の蛍光体の完全および不完全分布状態で実験した
全般		梅澤喜夫、澤田嗣郎、寺部茂監修	先端の分析法　ー理工学からナノ・バイオまでー	㈱エヌティエス				04	先端の分析に関する参考書

２．アンケート結果

アンケート調査

（次世代計測・分析システムに必要となるシステム化技術に関する調査）

ナノテクノロジーやバイオテクノロジーにおいて必要となる原子数や分子数の粒子や構造物を分析するためには既存の方法だけでは限界があるので、分析システムとして実用化するために重要な要素技術にまで遡り、現状を調査する。

我が国が国際競争力を強化するためには基盤技術として原子や分子単一の計測・分析技術が必要となる。しかし、現在ナノテクノロジーやバイオテクノロジーにおいて必要となる原子や分子単一の計測･分析は顕微鏡的な方法に限られ、計測･分析に必要な定量性を確保できない。一方、定量性を確保できる現在の方法では、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーが分析に必要とする原子数や分子数は検出限界よりも少ない量でありこのような要求を実現化するためには単なる既存の装置の改良では困難である。そこでこのような計測、分析技術の実現に向けて、キーとなる重要な要素技術としてサンプリング・前処理技術，センシング及び検出技術、データ解析技術、及びシステム化技術について現状を調査する。

そこで、次世代計測・分析システムに必要となるトータルシステム化技術について、広く皆様方のご意見をアンケート形式で集約して、今後の次世代分析システムの開発指針とすると共に結果を報告書としてまとめることとした。

その結果、幅広い層の方々から回答を得ることができた。本章ではこれらのアンケート調査の内容および集計結果について述べる。

(1)　アンケート内容

アンケート票はⅠ項が回答者の所属機関、事業所、業種及び業務内容に関するもの、Ⅱ項は今ある測定技術・分析機器の現状把握と課題抽出の調査、Ⅲ項は現在の装置の性能向上や機能の追加及び将来の研究開発や産業技術への応用、計測等において必要となることが予測される今後の分析機器調査、Ⅳ項は次世代分析機器・技術を実現するために、重要と思われる要素技術として、１）サンプリング・前処理、２）センシング及び検出技術、３）データ解析、４）システム化技術調査、最後の項ではその他として意見の記述等から構成されている。なお、秘密保持のため、回答者の氏名･所属等を切離して、アンケートの集計を行った。

(2) 送付先

アンケートの送付先は、2005 分析展及び JAIMA シンポジウムの事前登録者、全国試験研究機関名鑑、委員会委員が推薦した研究機関及び民間企業、日本分析機器工業会の会員名簿を基にして、できるだけ広い分野から回答を得るように 794 箇所を選択した。本アンケートを 10 月中旬に郵送した。11 月初旬を回答最終日とした回答総数は 234 件で、あらゆる業種から、回答を得ることができた。

(3) アンケートの集計と解析

回答票を設問別に集計して、可能な限り図表化を行い、集計結果についてのコメントを付けて判り易くするように努めた。以下、各設問の順に従って集計結果について述べる。

(4) プライバシーポリシー

社団法人日本分析機器工業会（以下、当工業会という。）は、個人情報の重要性を理解し、個人情報に関する法令及びその他の規範を遵守するとともに、個人情報保護のための内部規定をすべての役職員が遵守することにより、個人情報の保護に努めます。

本アンケートは、上記に従い、適切に管理し、保護する努力を致します。

設問　Ⅰ　回答されるあなたの所属、事務所、業種、業務内容についておたずねします。

Ⅰ－１　あなたの所属されている事務所、機関の種類は、何ですか。

各事務所、機関への発送総数は、794 件に対して、29%の答率で 234 名から回答を頂きました。各回答率は、国公研究機関（特殊法人を含む）、自治体が、半数の 50%。また、回答総数 234 名の中では、民間会社所属が 154 名（27%）と圧倒的で以下、国公立研究機関（特殊法人を含む）・自治体 53 名（50%）、大学･高専等 21 名(21%)、社団･財団法人 6 名(26%)の順であつた。

表　Ⅰ-1　所属事業所、機関

	国公研究機関（特殊法人を含む）、自治体	大学・高専等	社団・財団法人	民間会社	その他	合計
発送数	107	98	23	566	0	794
回答状況	53	21	6	154	0	234
各機関の回答率	50%	21%	26%	27%	0%	29%

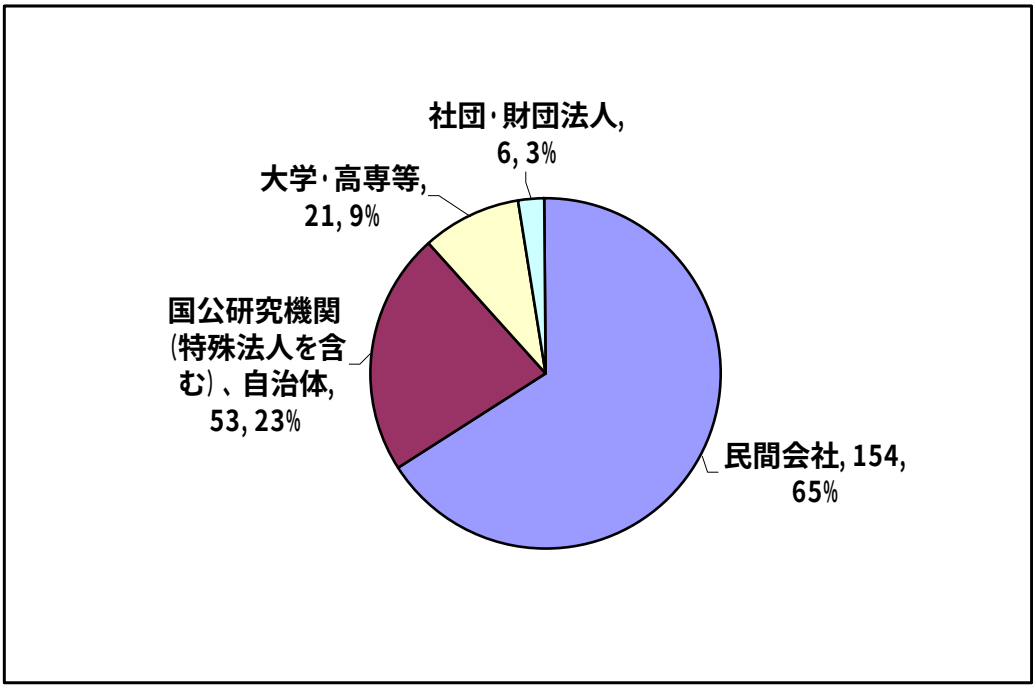


図　Ⅰ-1　所属事業所、機関

Ⅰ－２　あなたの所属されている事務所、機関の業種･分野は、何ですか。

〔国公立研究機関、自治体〕　（複数回答）

所属されている業種・分野の回答総数は、53 件（重複回答総数は、68 件）で物質・材料 17 件（25%）が最も多く、食品・農業 10 件(15%)、環境・資源 7 件（10%）の順でその他は、17 件で計測・分析が 8 件、警察 1 件、行政 1 件、放送 1 件であった。

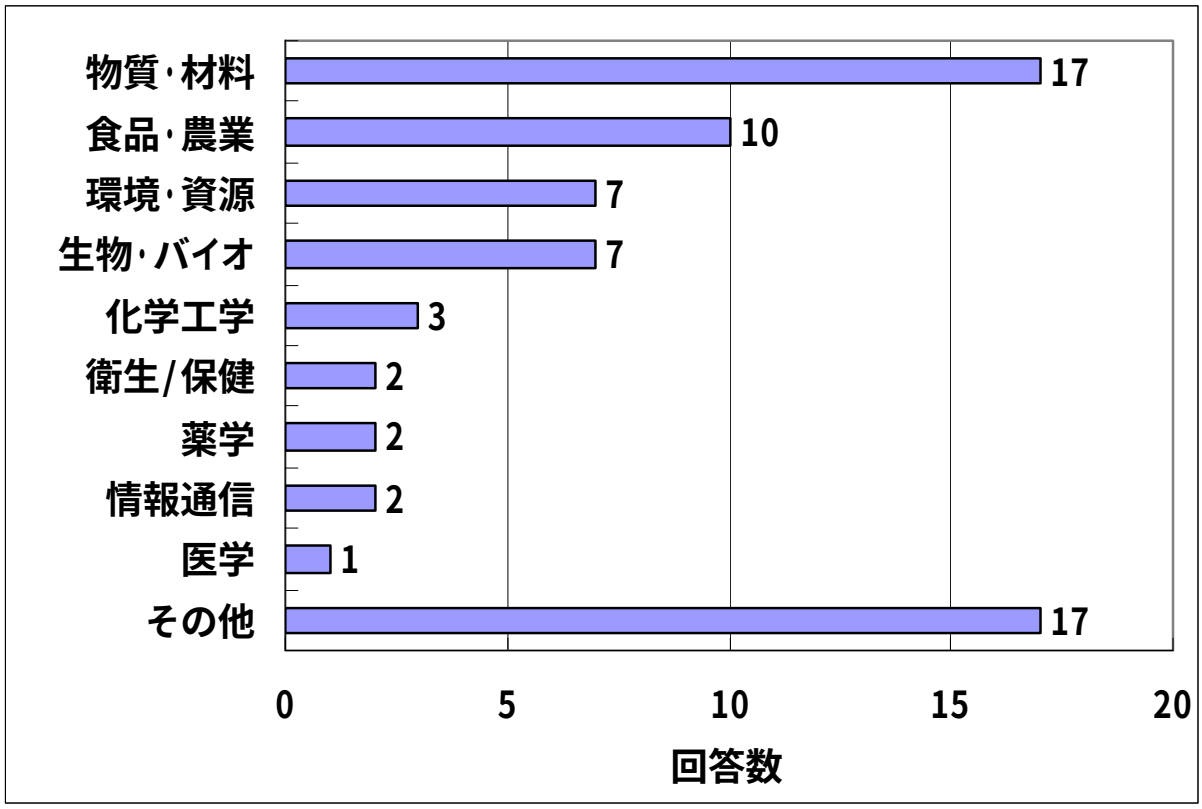


図　Ⅰ－２－１　事業所、機関の業種・分野〔国公立研究機関、自治体〕　（複数回答）

〔大学・高専等〕　（複数回答）

所属されている業種・分野の回答総数は、21 件（重複回答総数は、24 件）内で最も多いのが化学系 8 件（33%）、薬学系 4 件(17%)、工学系 4 件（17%）の順であった。

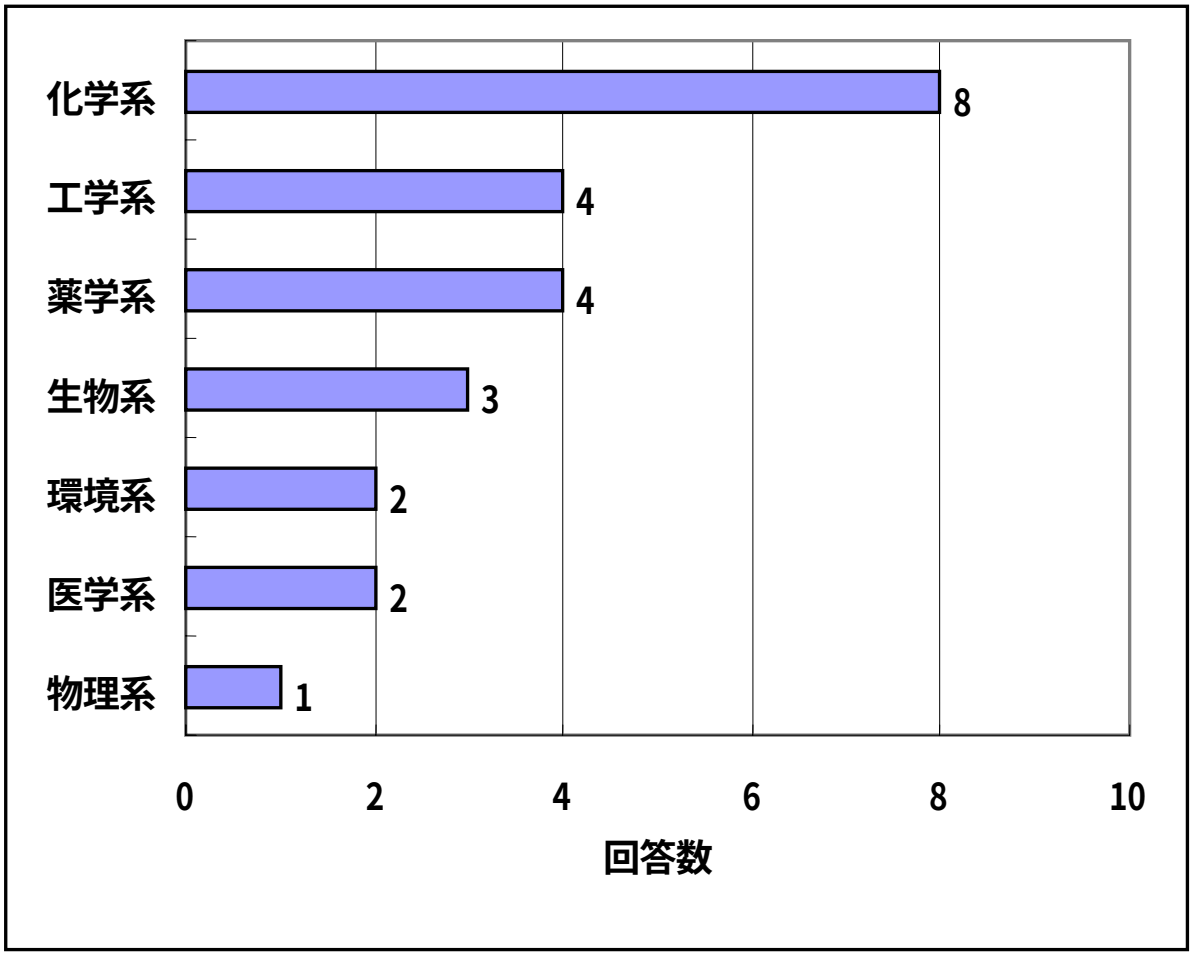


図　Ⅰ－２－２　事業所、機関の業種・分野〔大学・高専等〕　（複数回答）

〔社団･財団・民間企業〕　（複数回答）

所属されている業種・分野の回答総数は、160 件（重複回答総数は、185 件）内でＴＯＰ５は、化学 39 件(21%),分析機器製造 27 件(15%),電子機器 22 件（12%)、医薬・製薬 17 件（9.2%),食品 12 件(6.5%)の順であった。

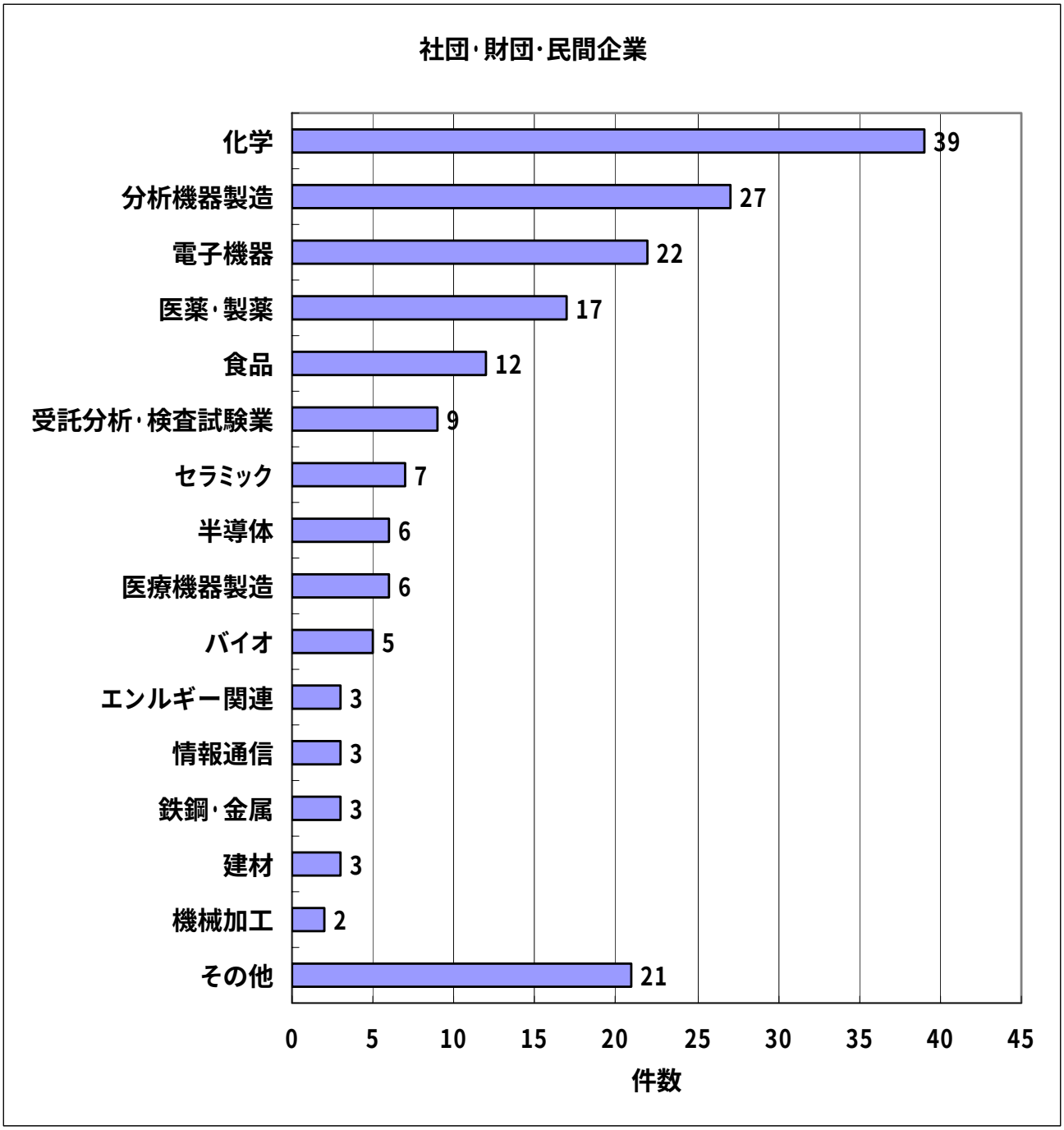


図　Ｉ－２－３　事業所、機関の業種・分野〔社団・財団・民間企業〕　（複数回答）

Ｉ－３　あなたの主業務は、何ですか。（複数回答）

回答総数 271 件、最も多かったのは、ほぼ半数の研究職 133 件（49%）で続いて、製品開発 33 件(12%)、分析・検査試験業務 27 件(10%)、営業 19 件（７%)、教育職 15 件（5.5%)、業務管理 15 件（5.5%)、情報収集・調査 14(5.2%)の順であった。

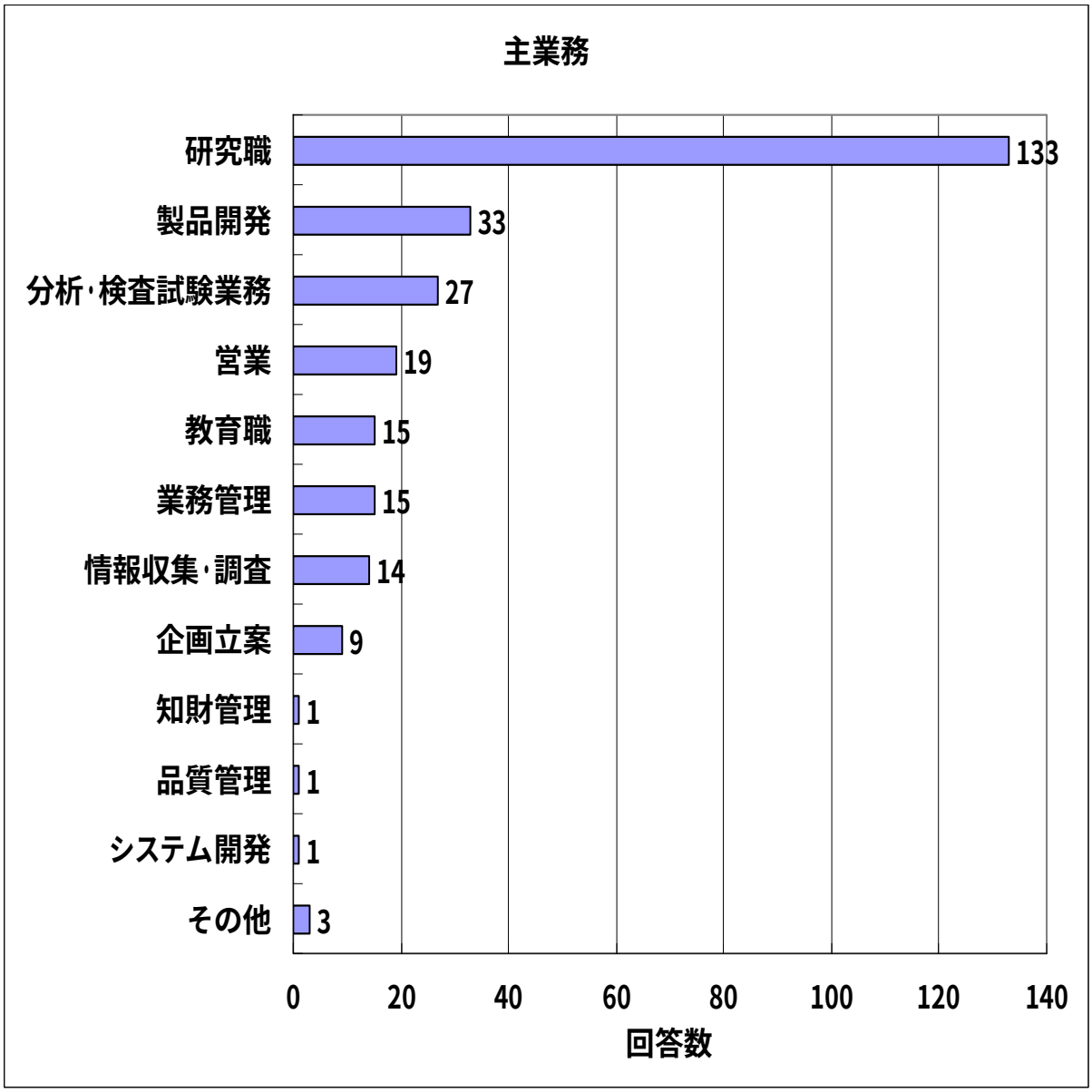


図　Ｉ－３　主要業務　（複数回答）

設問Ⅱ　今ある測定技術・分析機器についておたずねします。

Ⅱ－１現在、あなた自身が興味を持っている分野、又は仕事の分野は何ですか（複数回答可）。

回答総数 234 名に対して、重複回答を含め、19%が物質・材料関連に従事又は関心があり、以下、環境・資源(16%)、生体・医学・薬学(15%)、生物・バイオ(13%)、食品・農業(9%)、化学工学、材料(9%)と続く。回答者数に対する割合でみると、物質・材料では回答者の 1/3 強にあたる 38%が何らかの形で関与していることとなる。

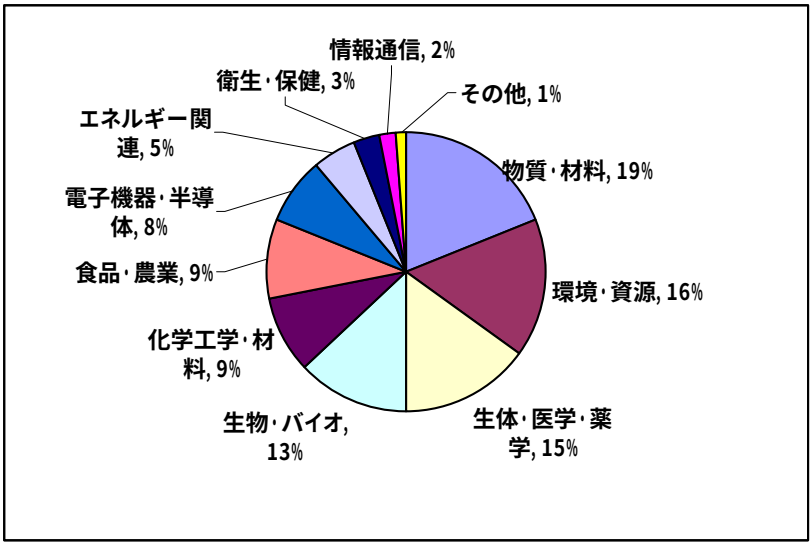


図　Ⅱ－1　現在の興味又は仕事分野

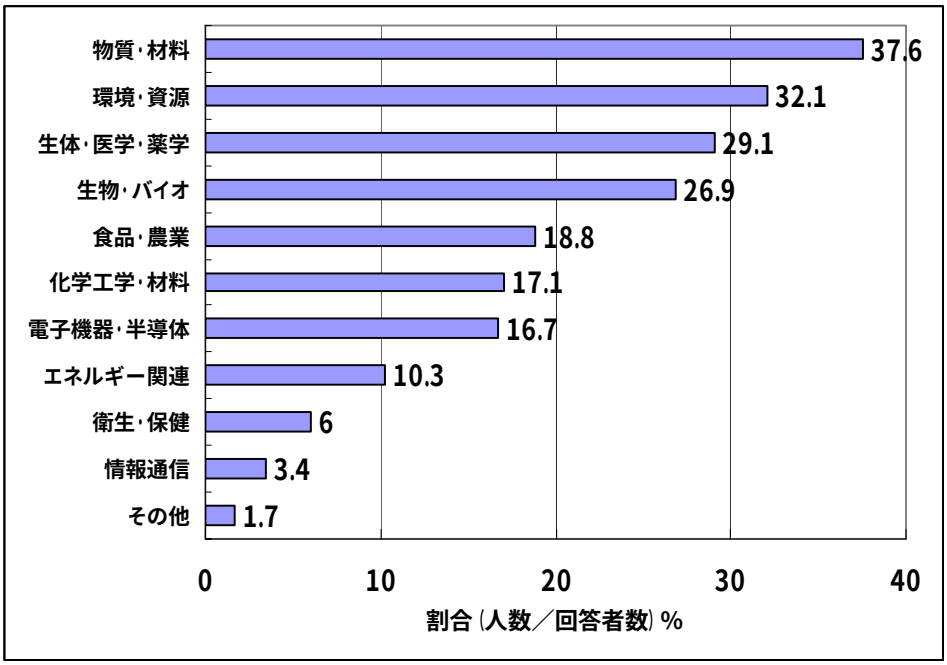


図　Ⅱ－2　現在の興味又は仕事分野（回答者に対する比率）

Ⅱ－2　その分野においてあなたが現在使用されている機器、又は近々購入を決めている機器は何ですか。また、使用上で今後の改良点や課題があればお聞かせください。（複数回答可）

使用機器又は購入予定機器を聞いた所、電磁分析関連が最も多かった。次いで、光分析、分離分析と続く。

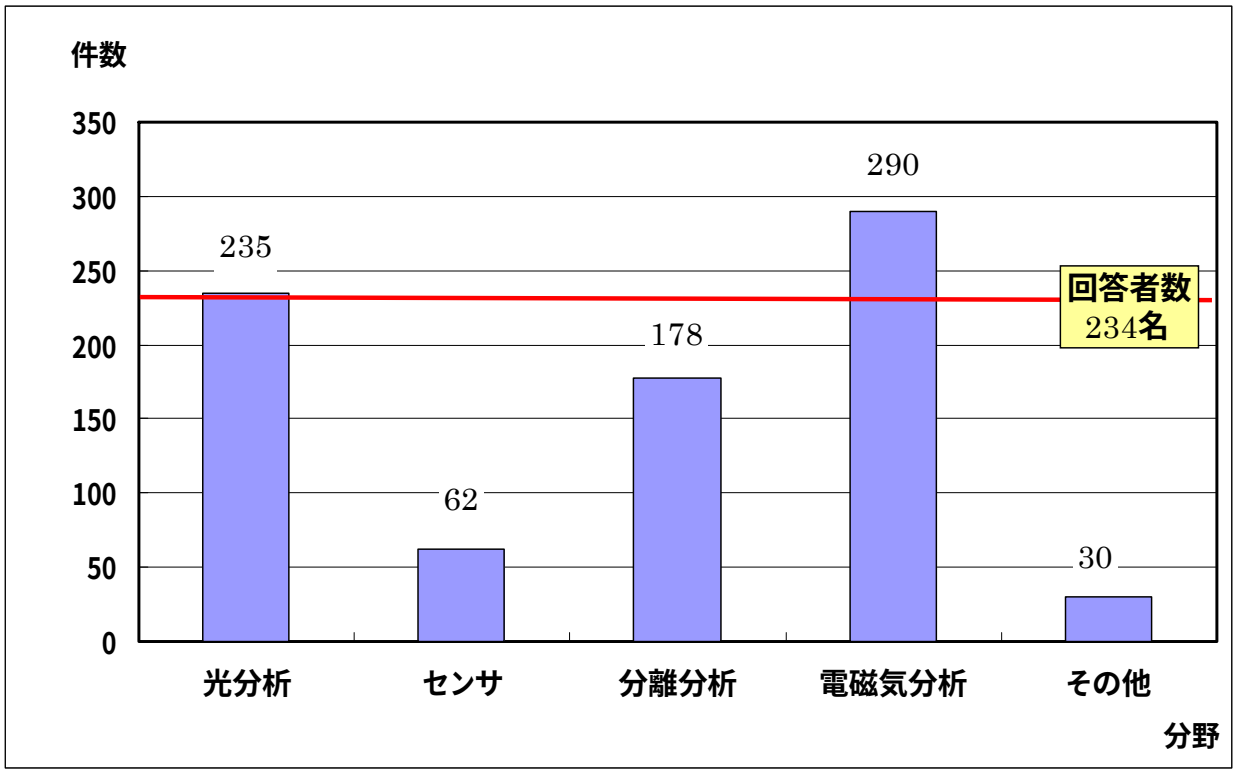


図　Ⅱ－2－1　分野別使用状況

図中の太線は回答者数の 234 を示す。

これをもう少し詳しく見たものを図Ⅱ-2-2 に示す。

光分析では紫外吸光及び赤外・近赤外分光分析が最も一般的に使用されている。また、分離分析の HPLC/IC 及び GC についても多くの人が使用している。また、電磁分析は全般的に多いが、その中でも質量分析関連（LCMS,GCMS などを含む）が多く、研究部門では主流となっているのが伺える。次に、各分野毎に問題点を示してみた。

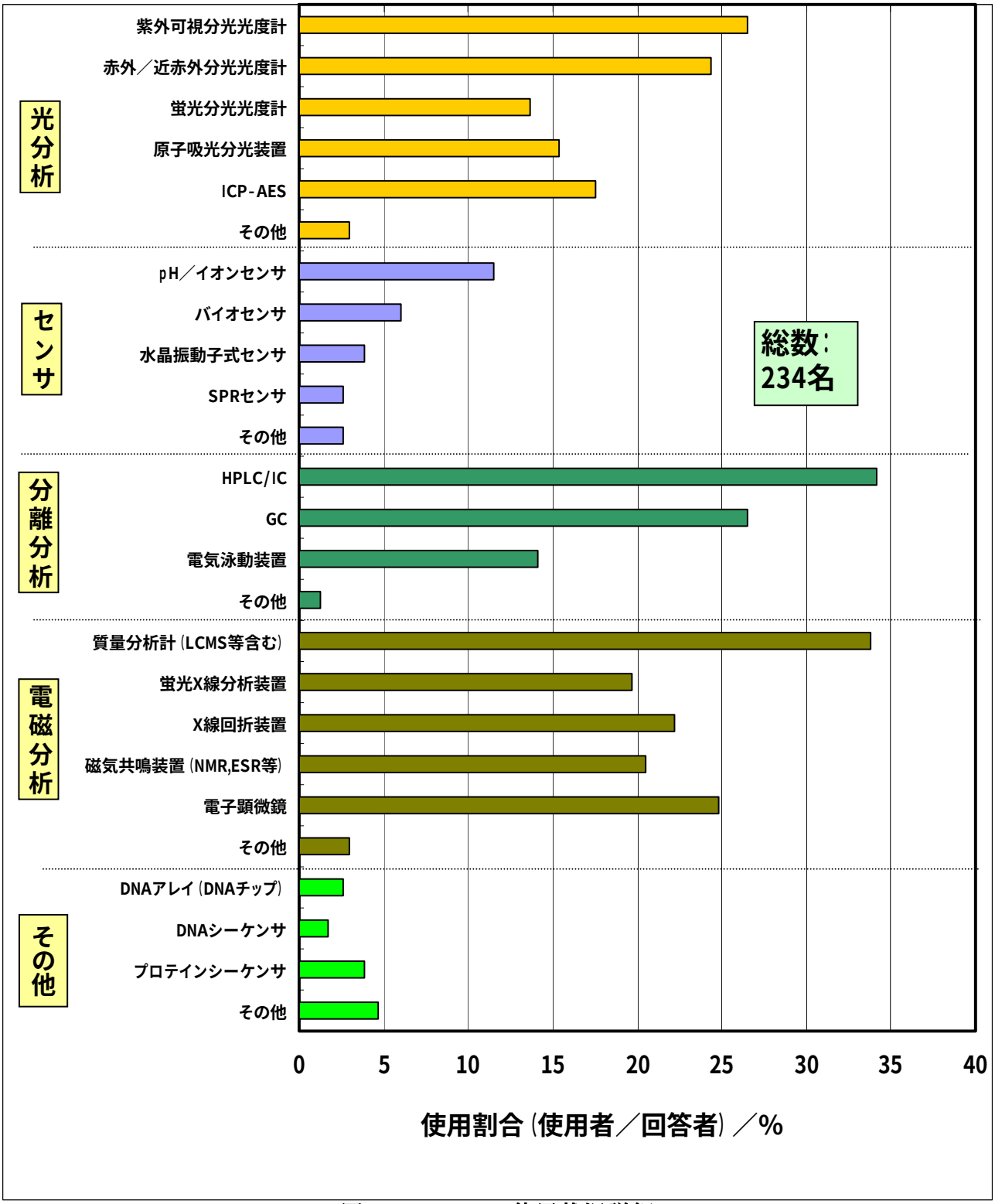

光分析
紫外可視分光光度計
赤外／近赤外分光光度計
蛍光分光光度計
原子吸光分光装置
ICP-AES
その他
センサ
pH／イオンセンサ
バイオセンサ
水晶振動子式センサ
SPRセンサ
その他
総数：
234名
分離分析
HPLC/IC
GC
電気泳動装置
その他
電磁分析
質量分析計（LCMS等含む）
蛍光X線分析装置
X線回折装置
磁気共鳴装置（NMR,ESR等）
電子顕微鏡
その他
その他
DNAアレイ（DNAチップ）
DNAシーケンサ
プロテインシーケンサ
その他
0
5
10
15
20
25
30
35
40
使用割合（使用者／回答者）／%

図　Ⅱ－2－2　使用状況詳細

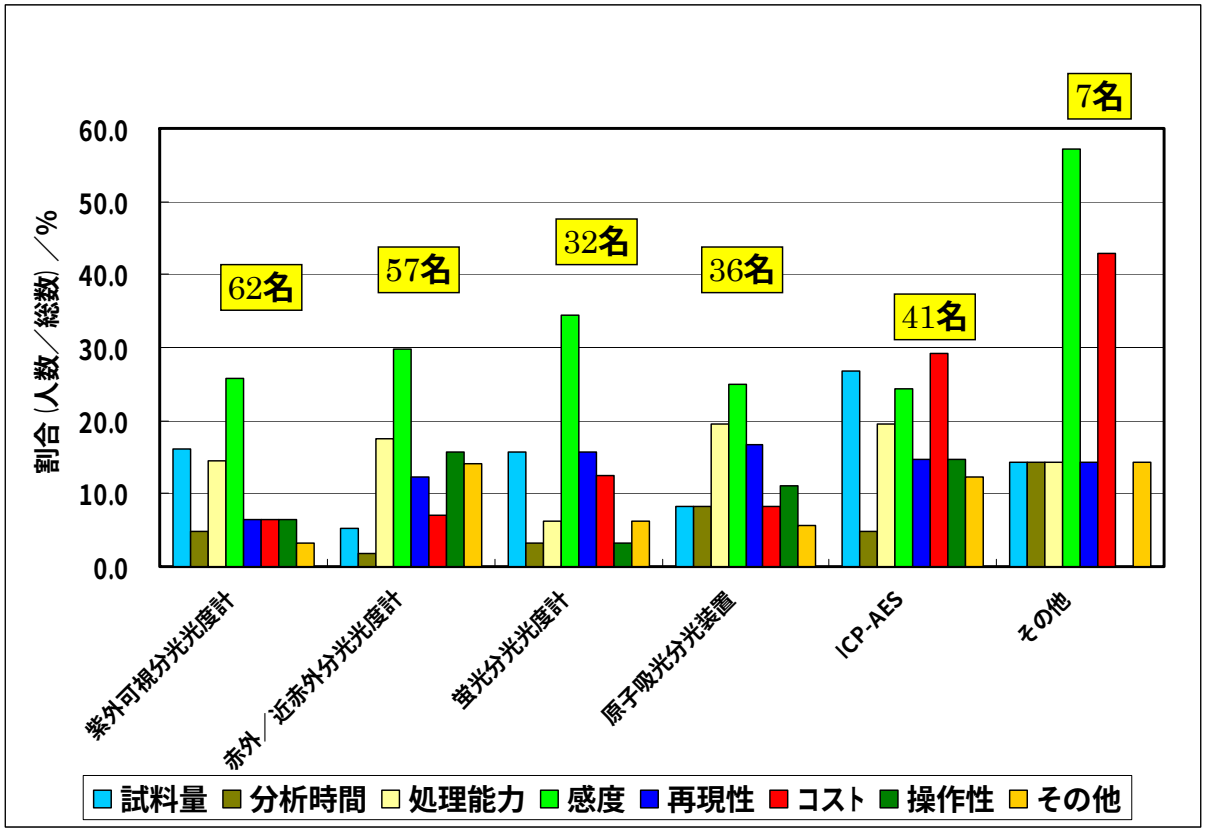


図　Ⅱ－2－3　光分析の問題点

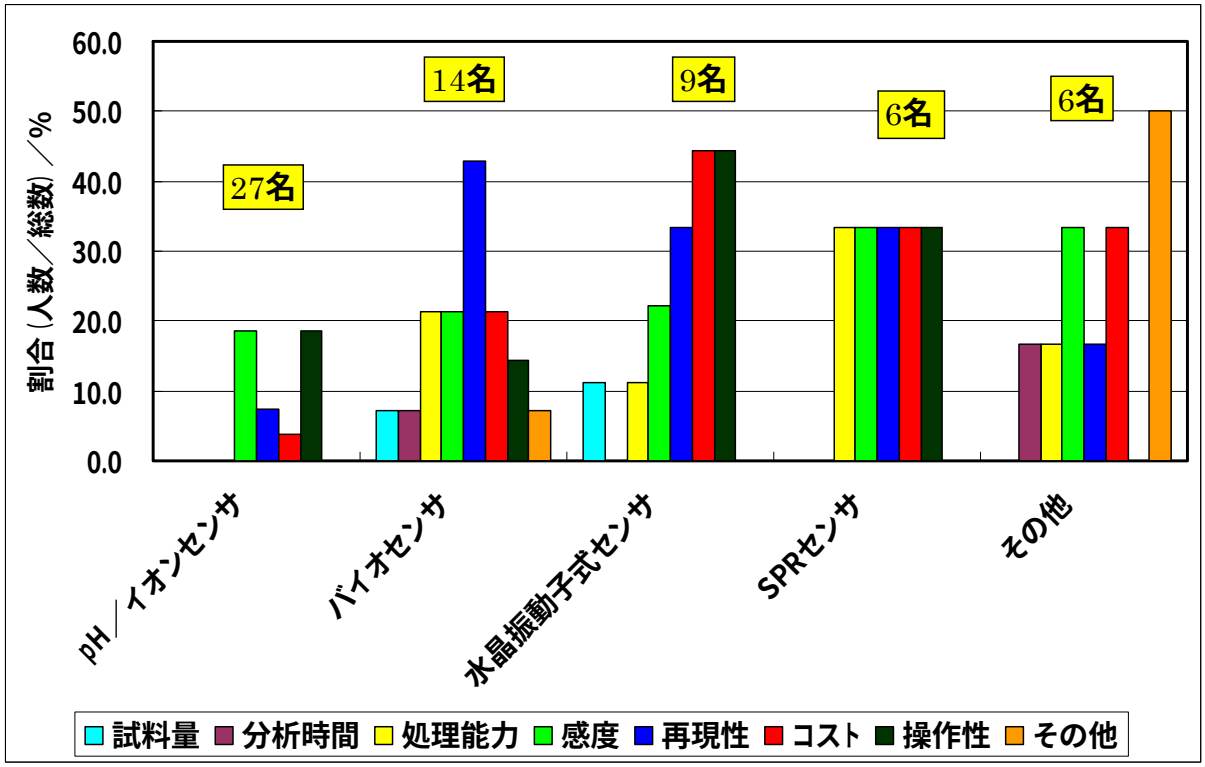


図　Ⅱ－2－4　センサの問題点

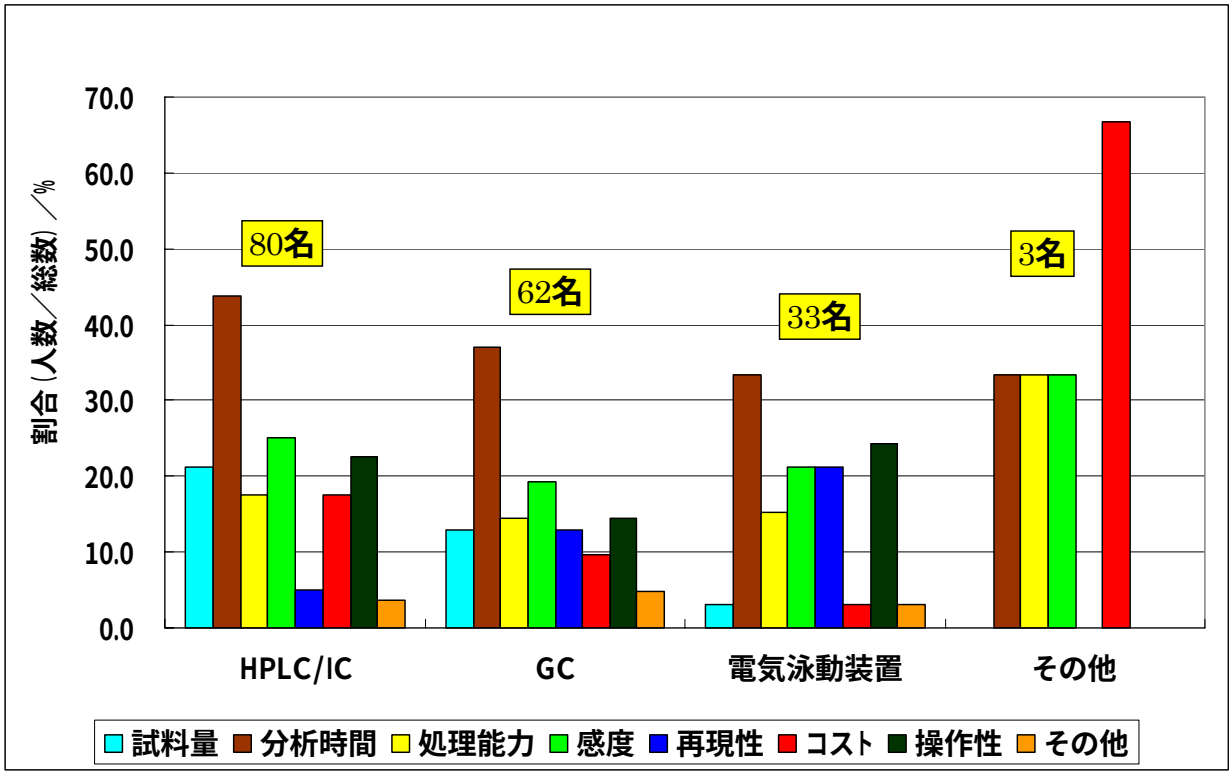


図　Ⅱ－2－5　分離分析の問題点

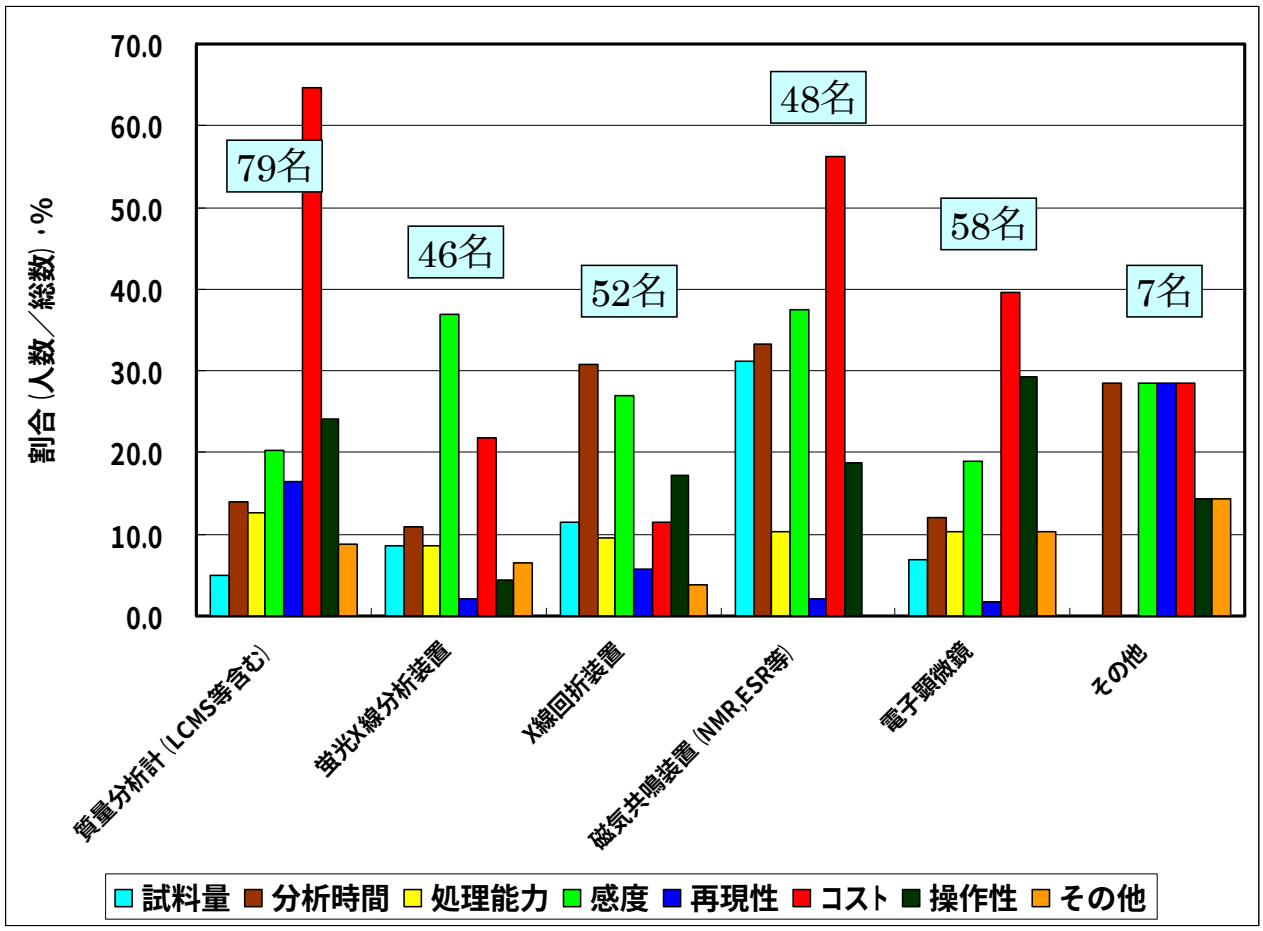


図　Ⅱ－2－6　電磁分析の問題点

光分析では、感度を問題点としてあげた人が多かった。また、処理能力においても指摘した人が多かった。ICP-AES などは同じ光分析ではあるが、吸光光度法よりも感度があるために、むしろコストを問題視する人が多かった。センサに関しては感度と言うよりは再現性などを問題点としていた人が多い。センサのレスポンスを濃度に換算する際に Log 変換が必要である場合が多く、濃度で見た場合は誤差が大きく見えるためと考えられる。分離分析の問題点は分析時間を問題視する人が多かった。これは分離をする操作に時間がかかるためで、分離の一層の短縮化が求められていることとなる。電磁分析の場合は、特に、質量分析計、各磁気共鳴装置、電子顕微鏡でコストを上げた人が多かった。要求される濃度が低濃度になるに従い、このような機器を使用する機会が増えてきているが、他の分析計に比べ高価なために、低価格化を望む声が高いと推察される。

設問Ⅲ　現在の装置の性能向上や機能の追加だけではなく、将来の研究開発や産業技術への応用、計測等において、必要となると推測される今後の分析機器についてお尋ねします。

Ⅲ-1．将来の研究開発や産業応用を考える場合、どのような分野で、何を対象にして、分析機器・技術がより必要と考えますか。該当する箇所に○印を付けてくだ

1）　活用される分野・領域

アンケート回答総数は 234（回答 227、無回答 7）であった。12 項目について複数選択可の設問に対し、選択総数 468 であり、その内訳を図**Ⅲ－1－１a** に示す。これを比率でみると図**Ⅲ－1－1b** の通り、①物質材料・ナノテク、②環境資源、⑥食品・農業、④製薬開発、③遺伝子検査の順で、過半数を占めた。その他の内容として、生命工学、農業、メタボノミクス、触媒表面、分析機器のユビキタス対応、電子部品、爆発物などの指摘もあった。

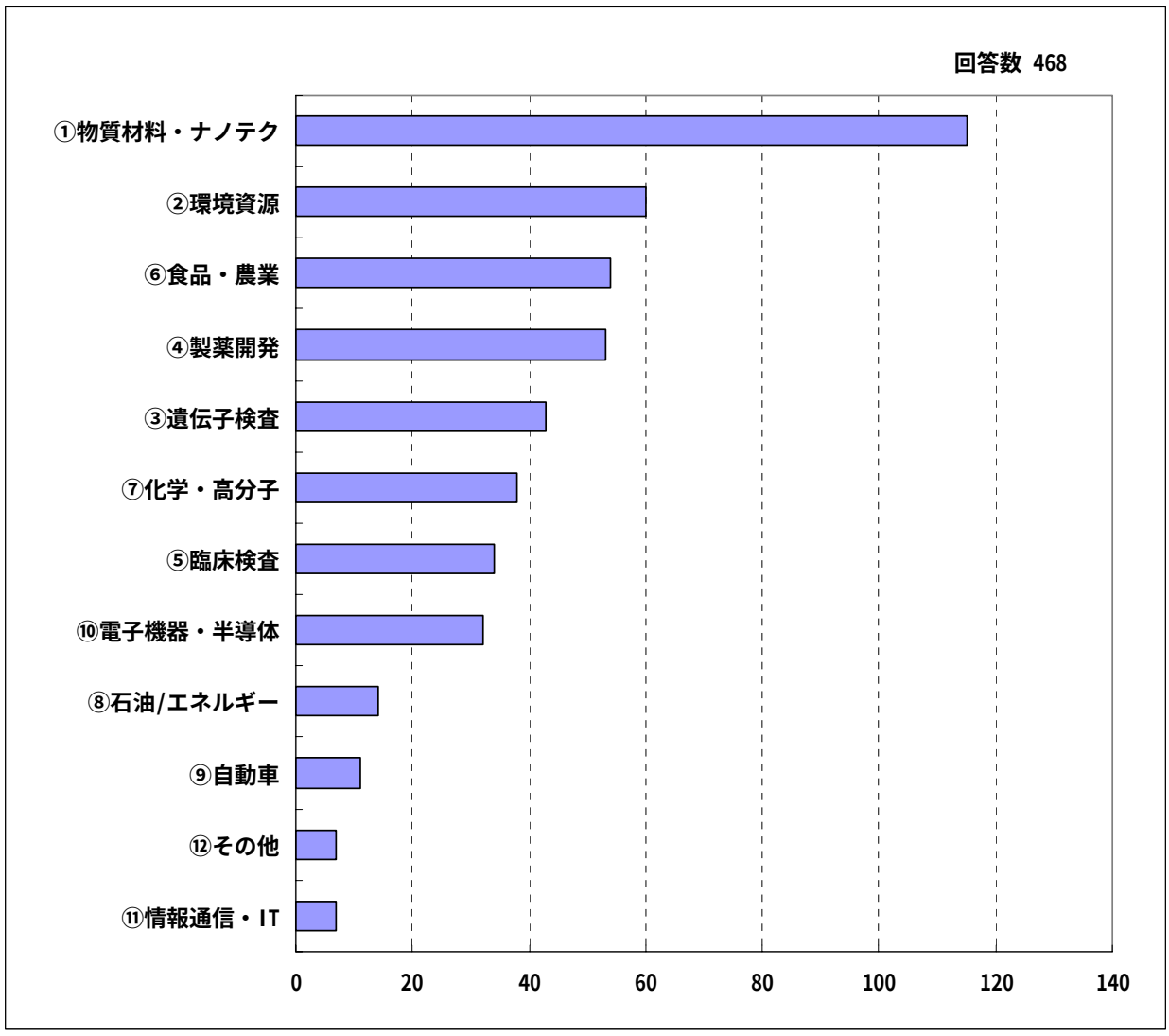


図　Ⅲ－1－１a　活用される分野・領域の件数

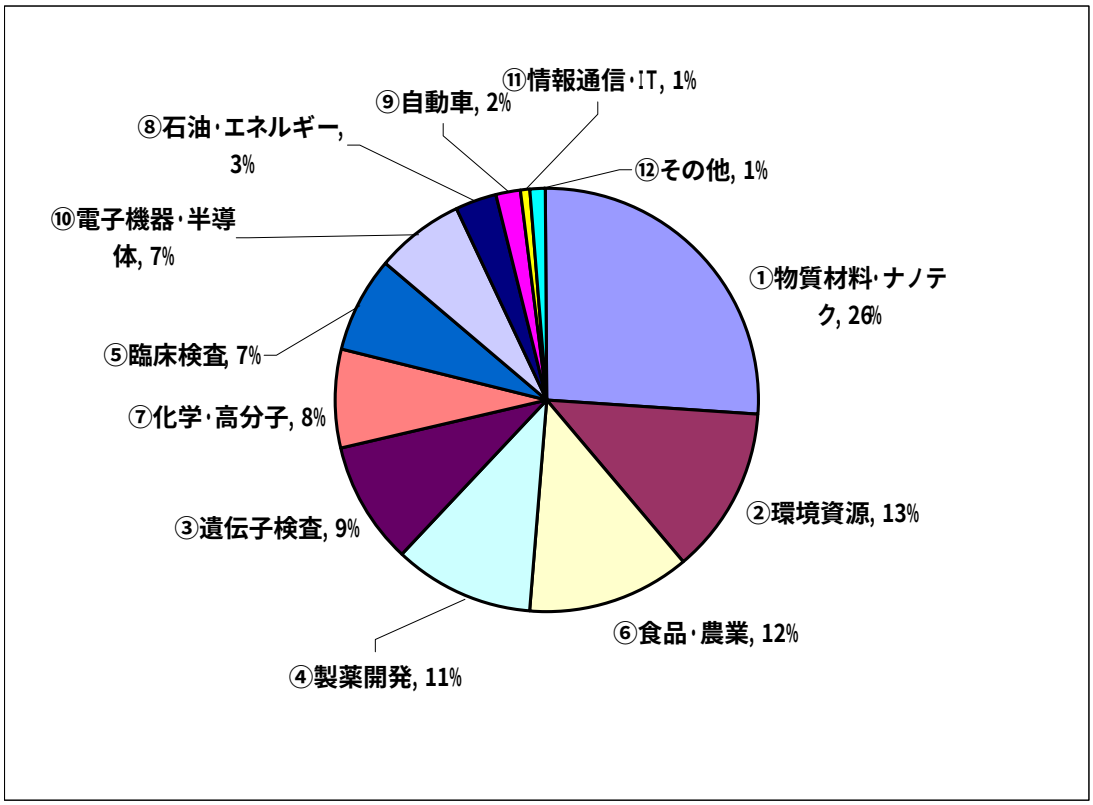


図　Ⅲ－1－1b　活用される分野・領域の比率

2）対象とされる物質・材料

今後必要とされる分析機器について、その分析対象・物質を以下の 7 つのジャンルから複数回答可で選択、集計した結果を表Ⅲ－１－2、図Ⅲ－１－2 に示した。

表　Ⅲ－１－2　対象とされる物質・材料

	①工業材料	②化成品	③生体試料	④医薬・食品材料	⑤環境試料	⑥エネルギー資源	⑦その他
回答数	84	48	71	65	49	17	3
選択のみ	53	35	42	42	33	9	0
具体名有	31	13	29	23	16	8	3

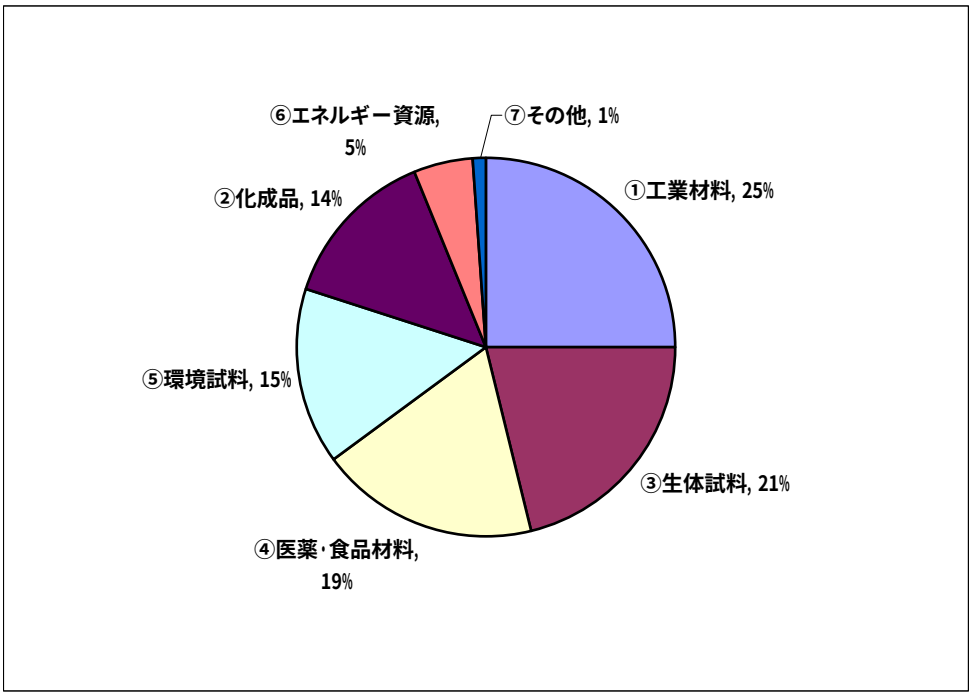


図　Ⅲ－１－2　対象とされる物質・材料

対象とされる物質・材料として、①～⑦までの各々について、具体名が挙げられたケースについて、その内訳を図Ⅲ－1－2a～図Ⅲ－１－2g に示す。①工業材料の具体例では、ナノ材料、半導体、セラミックの三種で過半数を占めた。

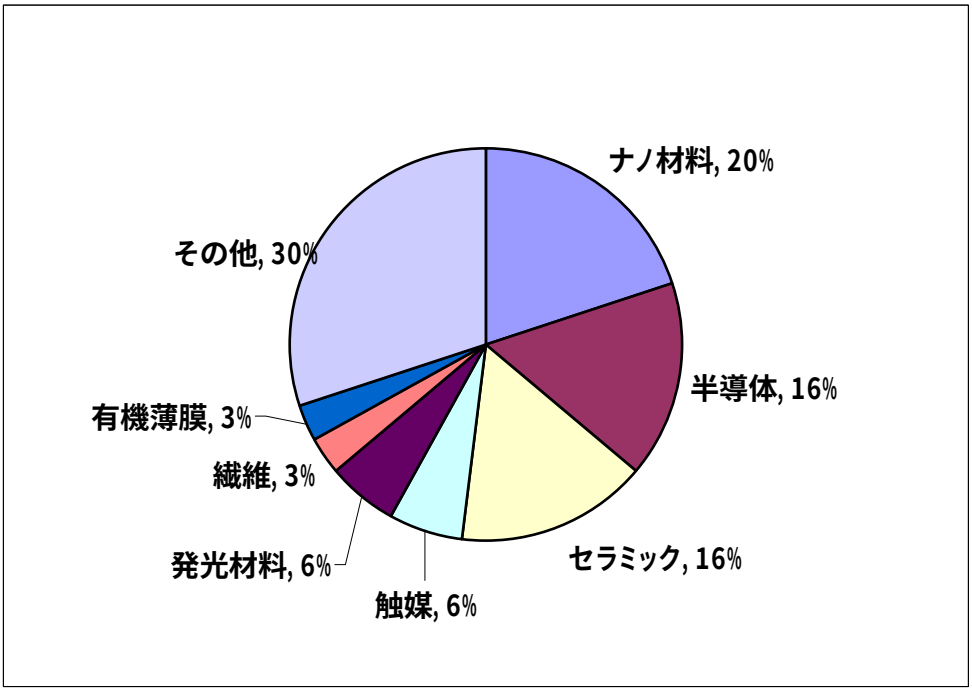


図　Ⅲ－1－2a　工業材料の具体例

②化成品の具体例として挙げた回答数 12 の内訳と比率を図Ⅲ－1－2b に示した。

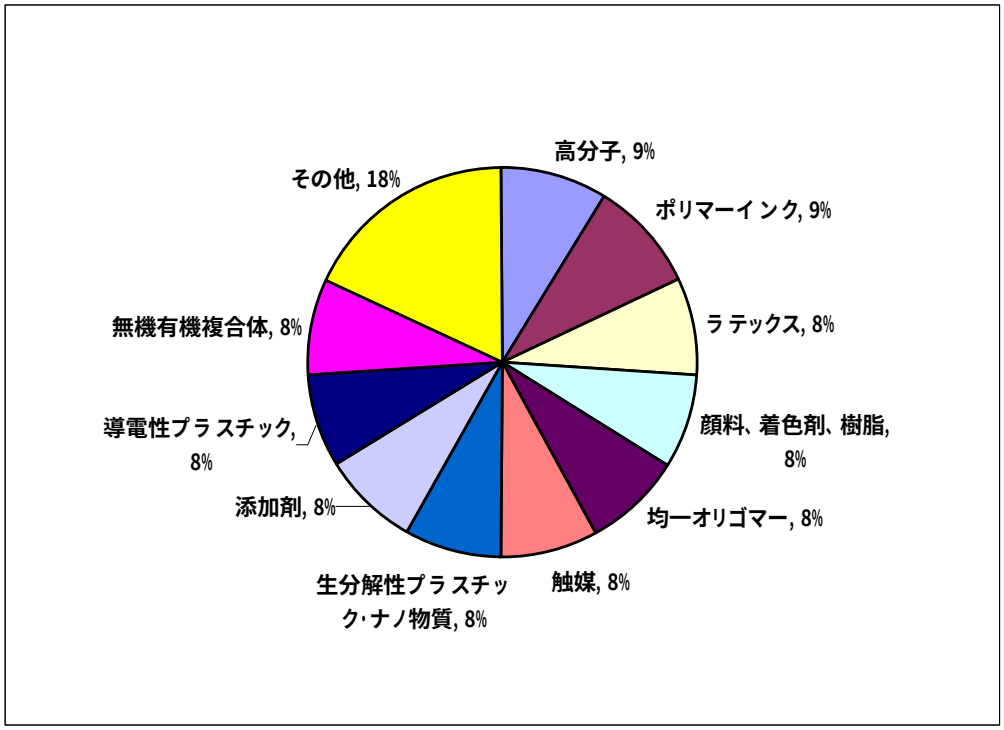


図　Ⅲ－1－2b　化成品の具体例

③生体試料の具体例としては、28 の回答が得られた。回答数 12 の内訳と比率を図Ⅲ－1－2c に示す。ヒト・動物の組織・器官あるいは臓器などを「生体」として括った。生体、タンパク質・遺伝子、血液・尿の 3 つで、全体の過半数を占める結果となった。

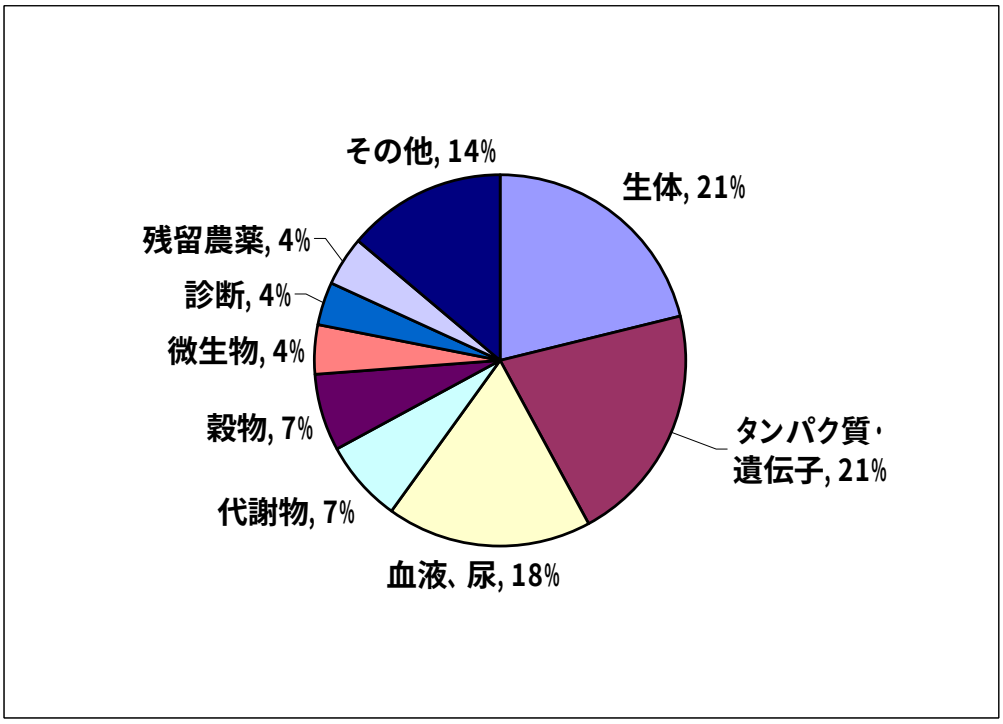


図　Ⅲ－1－2c　生体試料の具体例

⑥医薬・食品材料の具体例では、回答数 22 に対し 13 種の物質が挙げられた。

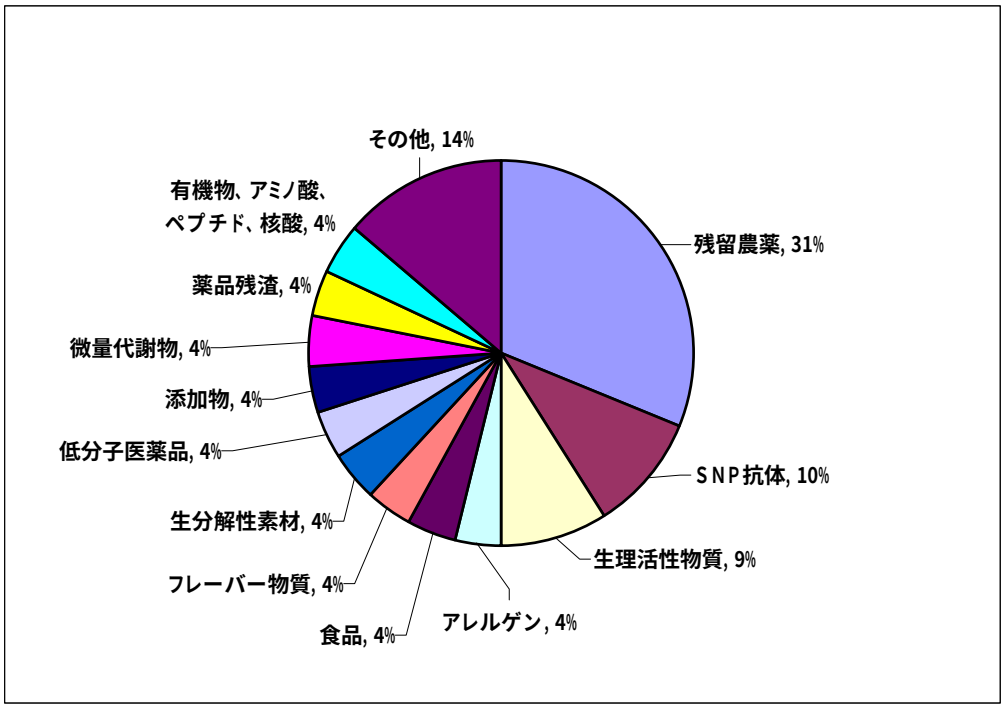


図　Ⅲ－1－2d　医薬・食品材料の具体例

⑦環境試料の具体例として掲げられた物質の内容内訳と、その比率を以下に示した。

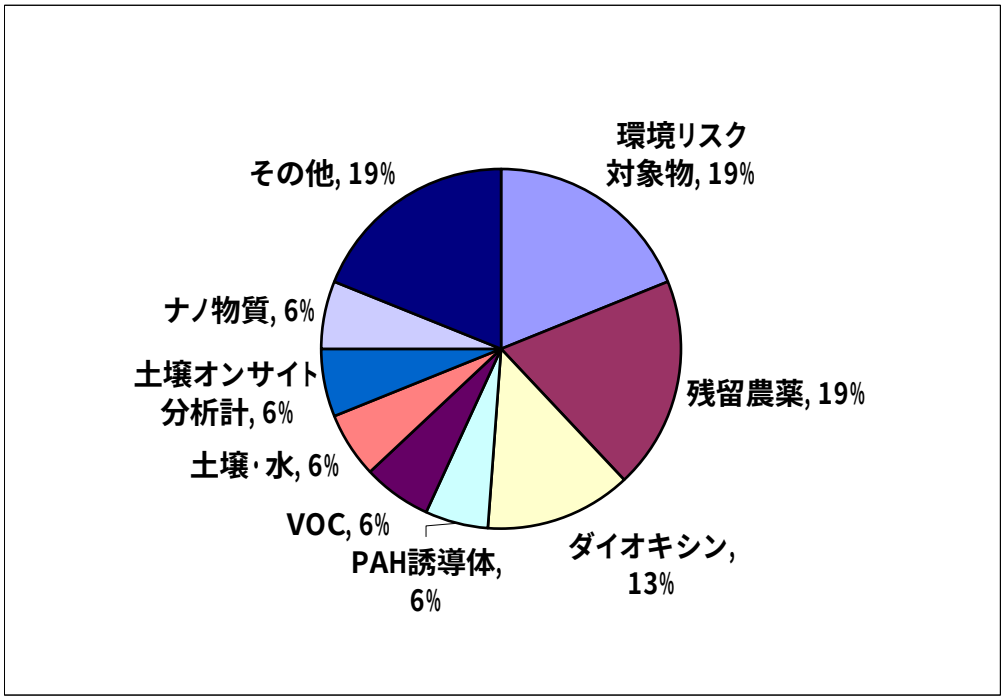


図　Ⅲ－1－2e　環境試料の具体例

⑧エネルギー資源の具体例の回答は 8 例であった。

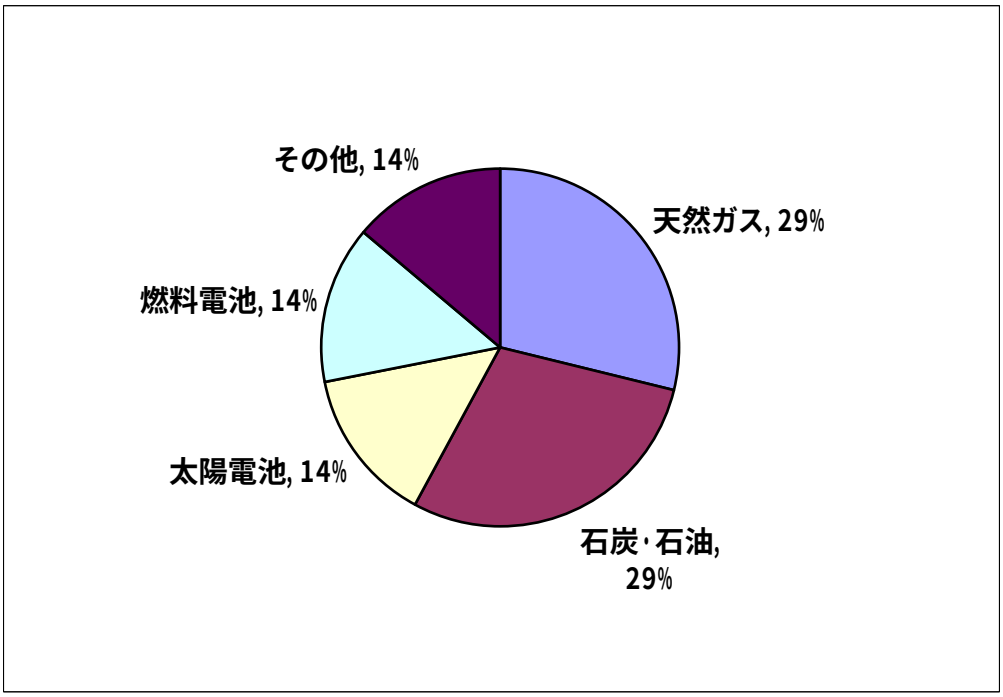


図　Ⅲ－1－2f　エネルギー資源の具体例

⑨その他の具体例として掲げられたのは、錯体、土壌、爆発物の 3 種であった。

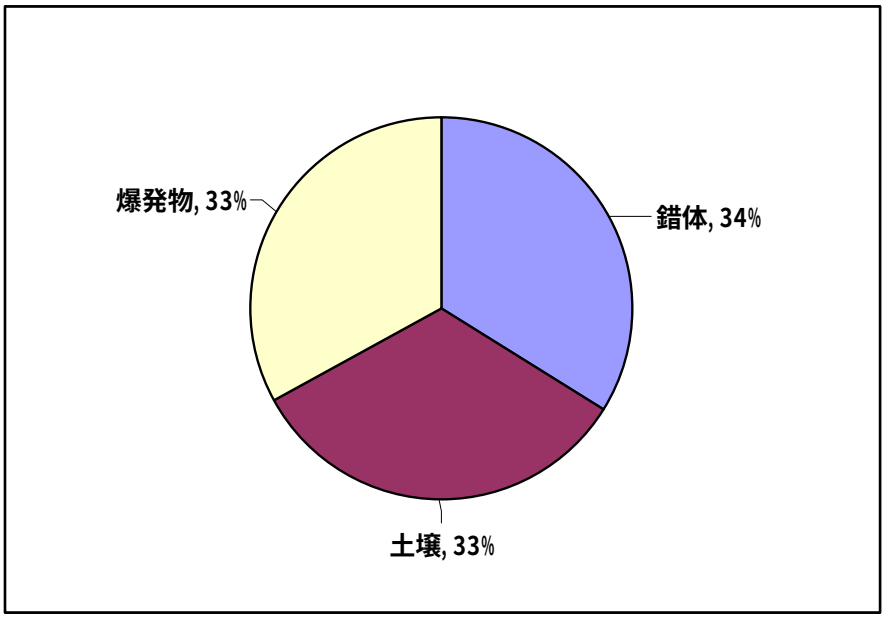


図　Ⅲ－1－2g　その他の具体例

３）想定される分野、対象において具体的な分析目的（例えば局所の元素・分子の分布、溶液中の極微量元素など）があれば、お書きください。

想定される分野、対象での、具体的な分析目的について記述する設問では、計 126 の回答を得た（アンケートコメント集Ⅲ-3)。ここで以上の内容を、生体、極微量、局所、構造、物性、機能性、均一性、前処理の８通りに分け、その比率を見たものが図Ⅲ－1－3a である。

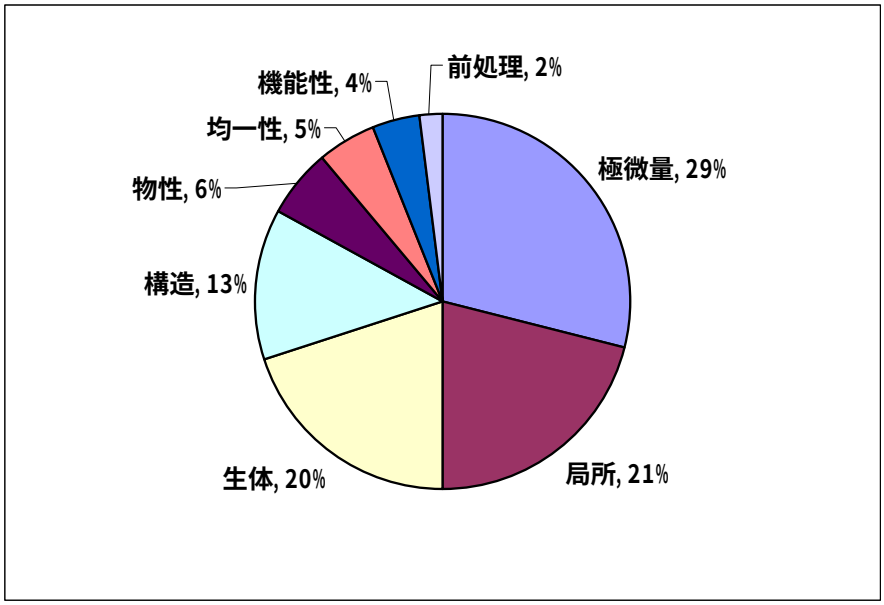


図　Ⅲ－1－3a　具体的な分析目的

過半数を占める「極微量」あるいは「局所」の内容を見ると、「生体」に係わるものが 19 件見られ、その内訳は図Ⅲ－1－3b のようであった。

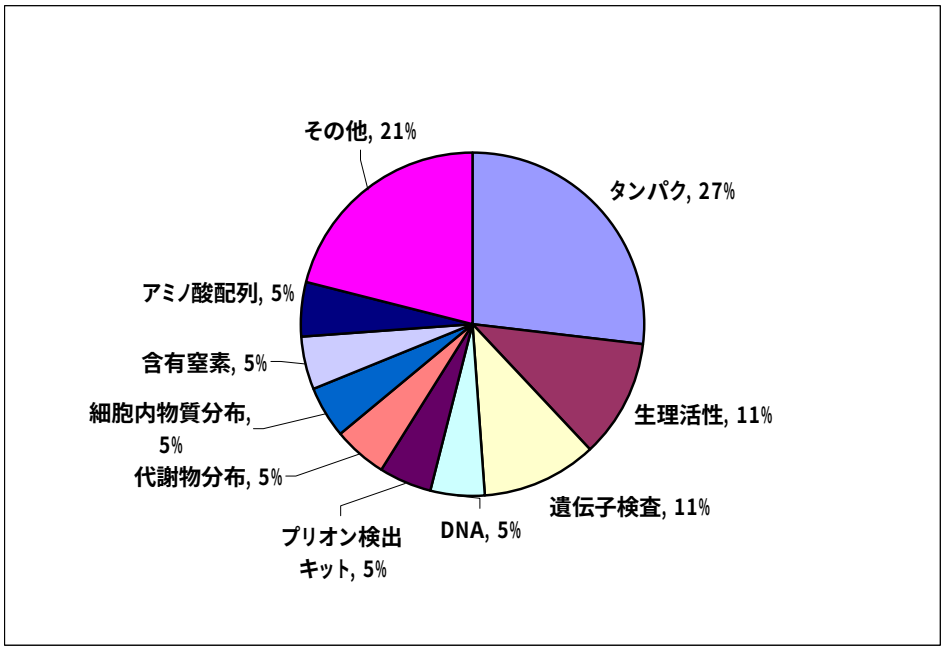


図　Ⅲ－3－3b　生体物質にかかわる具体的な分析目的

IV. 本調査では、次世代分析機器・技術を実現するために重要と思われる要素として、 1) サンプリング・前処理、 2) センシング及び検出技術、3) データ解析、4) システム化技術についての調査をしています。

Ⅳ－1. これらの要素を考えた場合に、あなたはどのような課題（ニーズ）があると考えますか。該当するものに○印をつけて下さい。また、具体的な内容を余白にお書きください。

1． 回答者は 205 名であり、課題があるとして挙げた要素の合計は、377 件（複数回答）であった。 これらの内、“サンプリング・前処理”が最も多く、次いで“センシング及び検出技術”であった。

表 Ⅳ－1 課題（ニーズ）があると考える要素（件数）

サンプリング・前処理	センシング及び検出技術	データ処理	システム化技術	合計
137	114	76	50	377

回答者 205 名が、課題として挙げたそれぞれの要素の割合(%)を、図 Ⅳ－1 に示す。回答者 205 名の内、66.8 %が“サンプリング・前処理”を挙げている。

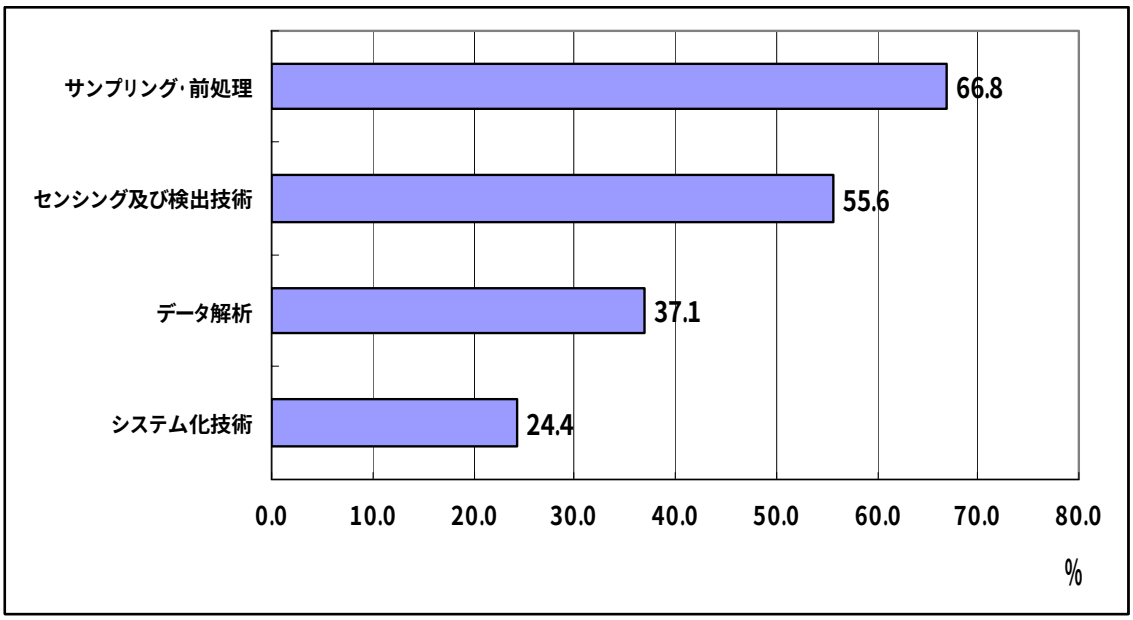


図 Ⅳ－1 課題（ニーズ）があると考える要素

2．具体的な内容

具体的な内容を記入した回答者は、前回答者 180 名のうち 175 名であり、大部分の人が記入したことになる。

1) サンプリング・前処理

課題（ニーズ）があると回答した 137 名の内 125 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート II-2（別表 1）の“分析装置の問題点”に関連した内容を抽出し、

①試料／試薬量が多い → 微量化 、②分析時間が長い → 迅速化

③分析処理能力 → 処理能力向上 、④感度 → 高感度化

⑤再現性 → 再現性 、⑥コスト → コスト 、⑦操作性 → 操作性

のように分類した。その結果を、表 IV－1－1a に示す。

表 IV－1－1a“サンプリング・前処理”において“分析装置の問題点“に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
19	19	1	0	11	7	28

“操作性”の向上に対するニーズが最も多く、次に“微量化”、“迅速化”が挙げられた。“微量化”には、処理する試料のマイクロ化に伴う微小（微少）試料のサンプリングに関する内容も含まれており、また“再現性”の向上には、繰り返し再現性の他に、装置間差・個人差がないことなども含む。

125 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図 IV－1－1a に示す。回答者 125 名の内、22.4 %が“操作性”の向上を望んでいる。

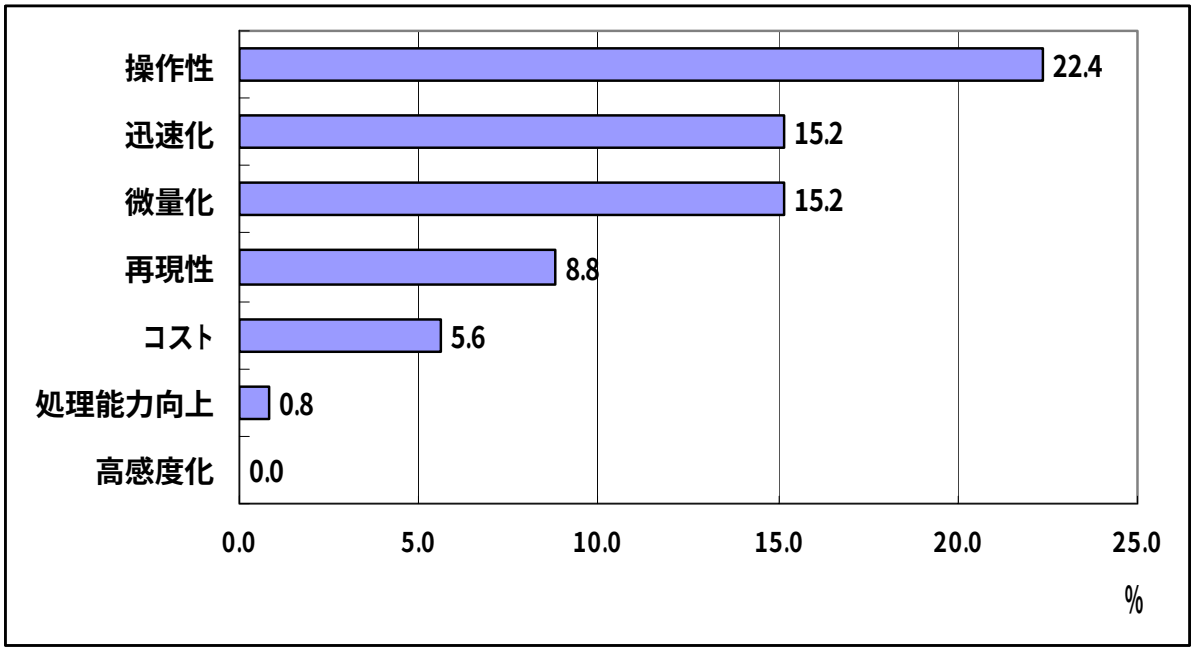


図 IV－1－1a “サンプリング・前処理”において別表 1 に関連した課題（ニーズ）

次に 125 名が“サンプリング・前処理”に関して挙げた全て(165 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）を抽出した。その結果(%)を、図 IV－1－1b に示す。

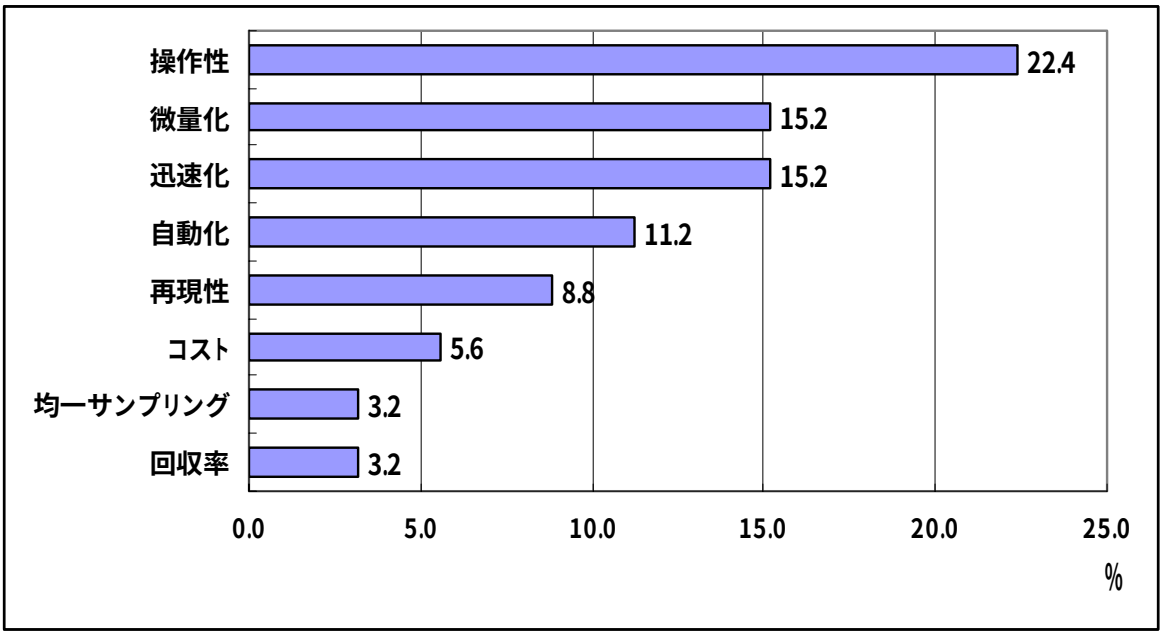


図　IV－1－1b “サンプリング・前処理”において挙げられた主な課題（ニーズ）

“操作性”(22.4 %)、“迅速化”(15.2 %)などとも関連した、一連の操作の更なる“自動化”を 125 名の内 11.2 %が挙げた。また、微量化とともに必要となる“試料を均一にサンプリング”(3.2 %)できる方法も望まれている。その他、個別の要求として“セラミックス複合体の表面薄片化”、“有機薄膜の精密斜め切削法”、“TEM 試料作成”、“アトムプローブの試料作成”が挙げられた。

2)　センシング及び検出技術

課題（ニーズ）があると回答した 114 名の内 99 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート設問 II-2（別表 1）の“分析装置の問題点”に関連した内容を抽出し分類した。その結果を、表 IV－1－2a に示す。

表 IV－1－2a“センシング及び検出技術”において“分析装置の問題点“に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
14	7	2	42	8	3	1

“高感度化”に対するニーズが最も多い。“微量化”には“サンプリング・前処理”と同様、微量試料の検出、微小領域の検出が含まれる。

99 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図 IV－1－2a に示す。回答者 99 名の内、42.4 %が“高感度化”を望んでいる。

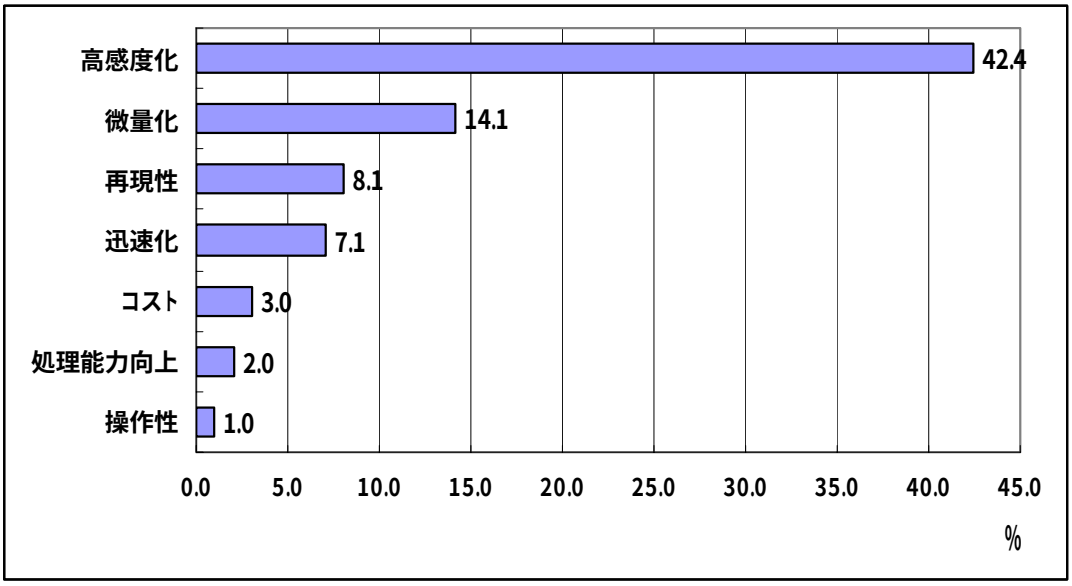


図 IV－1－2a “センシング及び検出技術”において別表 1 に関連した課題（ニーズ）

次に 99 名が“センシング及び検出技術”に関して挙げた全て(143 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）抽出した。その結果(%)を、図 IV－1－2b に示す。

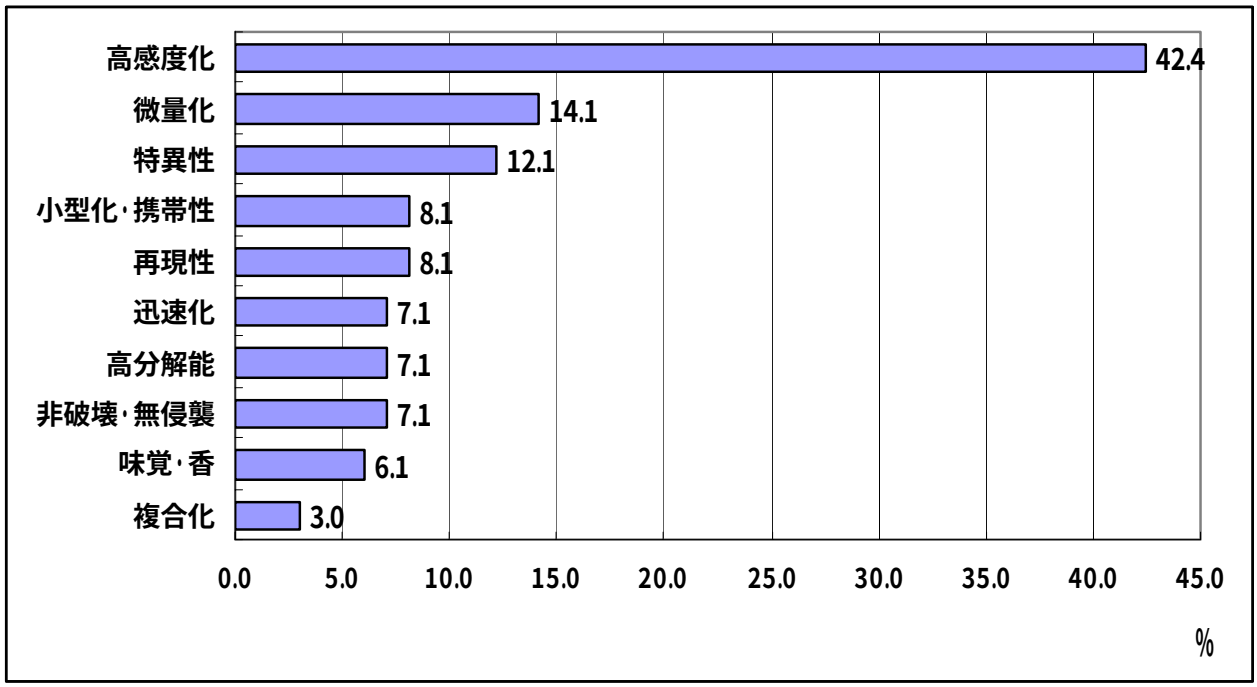


図 IV－1－2b “センシング及び検出技術”において挙げられた主な課題（ニーズ）

“高感度化”(42.4 %)、“微量化”(14.1 %)の他に、目的成分に特異的な検出法（“特異性”）を 99 名の内 12.1 %が挙げた。また、“小型化”により“携帯性”を良くすること(8.1 %)、目的成分のより精密な検出法（“高分解能”）(7.1 %)、“無侵襲・非破壊”検出(7.1 %)も挙げられた。

3) データ解析

課題（ニーズ）があると回答した 76 名の内 65 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート II-2（別表 1）の“分析装置の問題点”に従って内容を抽出し分類した。その結果を、表 IV－1－3a に示す。

表 IV－1－3a“センシング及び検出技術”において“分析装置の問題点“に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
0	0	4	2	5	0	11

“操作性”の向上に対するニーズが最も多い。

65 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図 IV－1－3a に示す。“操作性”に対する要求は、16.9％ になる。

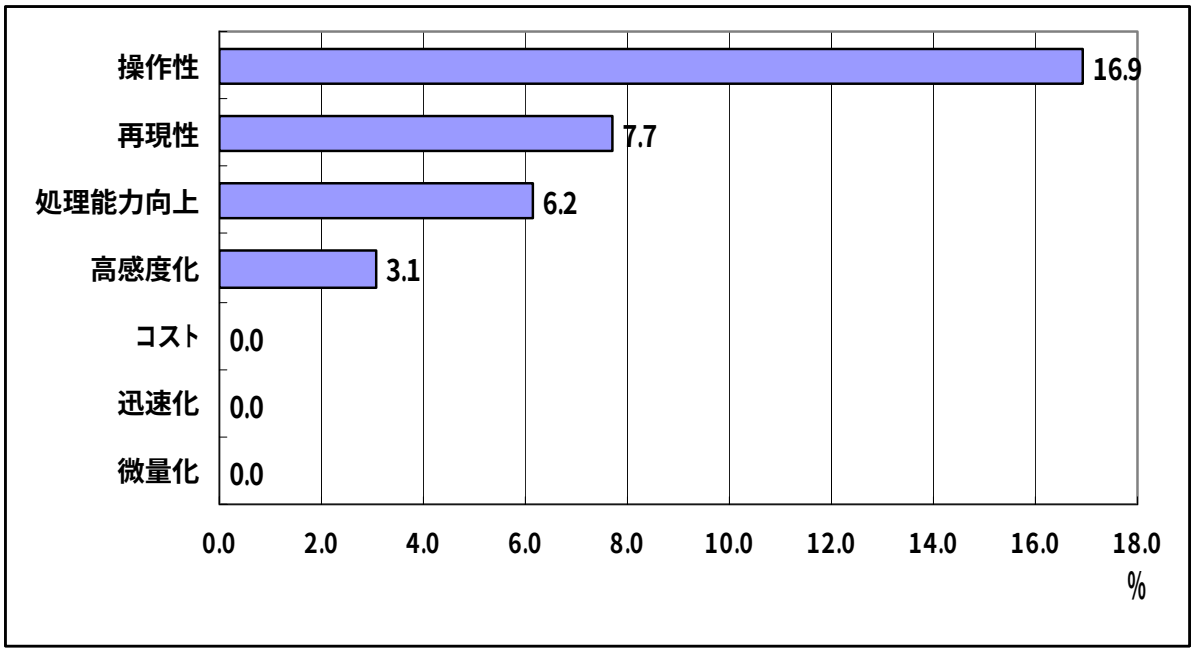


図 IV－1－3a “データ処理”において別表 1 に関連した課題（ニーズ）

次に 65 名が“ データ処理 ”に関して挙げた全て(73 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）を抽出した。その結果(%)を、図 IV－1－3b に示す。

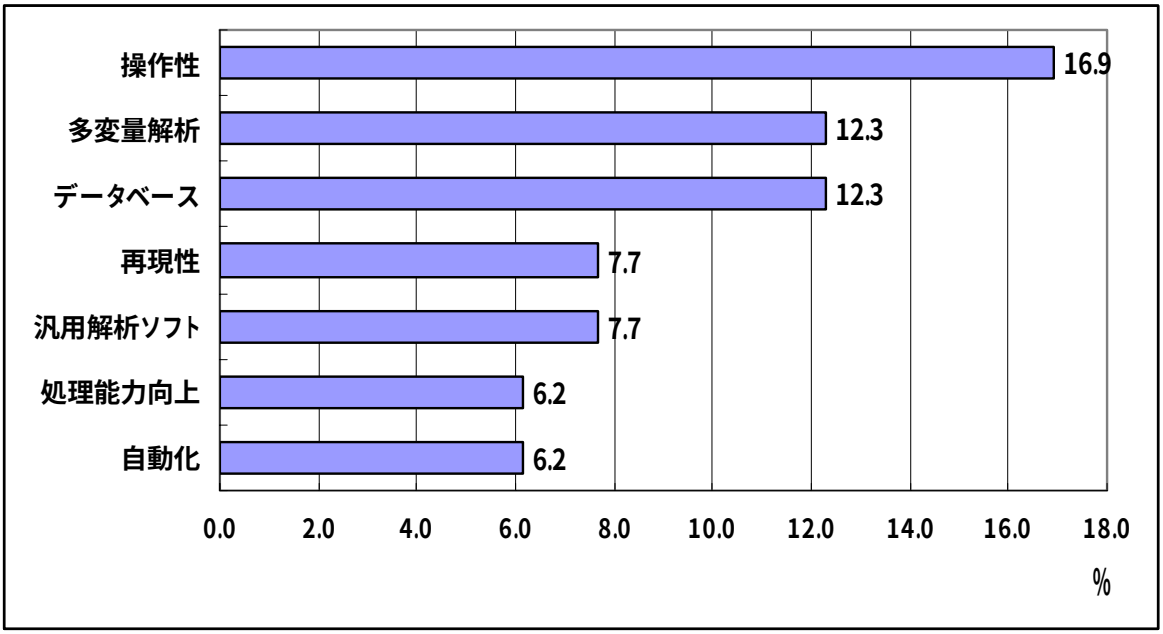


図 IV－1－3b “ データ処理 ”において挙げられた主な課題（ニーズ）

65 名の内それぞれ 12.3 %の人が、異なった複数機器からの情報処理(“ 多変量解析 ”)(12.3%)及び“ データベース ”(12.3%)の充実を挙げた。その他、“ 再現性 ”(7.7 %)、汎用ＰＣで解析できること（“ 汎用解析ソフト ”）(7.7 %)、“ 処理能力向上 ”(6.2 %)、“ 自動化 ”(6.2 %)が挙げられた。

4) システム化技術

課題（ニーズ）があると回答した 50 名の内 43 名が具体的な内容を記入した。

初めに、アンケート II-2（別表 1）の“ 分析装置の問題点 ”に従って内容を抽出し分類した。その結果を、表 IV－1－4a に示す。

表 IV－1－4a“ システム化技術 ”において“ 分析装置の問題点“ に関連した課題（ニーズ）（件数）

微量化	迅速化	処理能力向上	高感度化	再現性	コスト	操作性
2	3	0	0	3	0	5

“ 操作性 ”の向上に対するニーズが最も多く、次に“ 迅速化 ”、“ 再現性 ”などに対する要求があった。

43 名に対するそれぞれの課題（ニーズ）の割合(%)を、図 IV－1－4a に示す。回答者 43 名の内、11.6 %が“ 操作性 ”の向上を望んでいる。

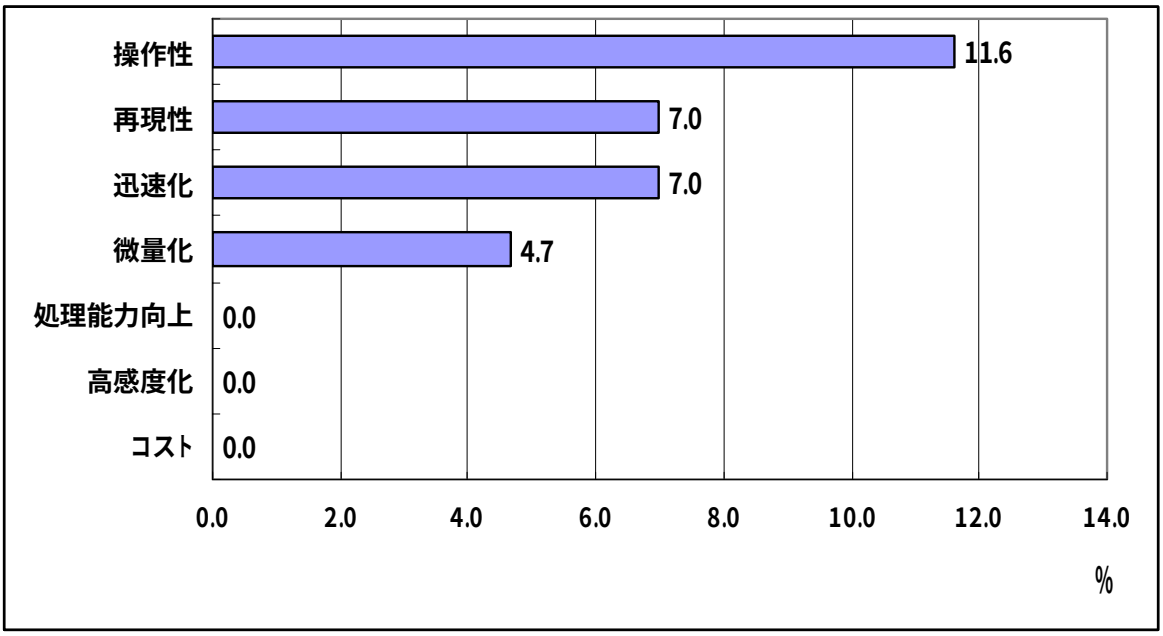


図 IV－1－4a “ システム化技術 ” において別表 1 に関連した課題（ニーズ）

次に 43 名が “ システム化技術 ” に関して挙げた全て(49 件)の内容を分類し、件数の多い順に主な課題（ニーズ）を抽出した。その結果を、図 IV－1－4b に示す。

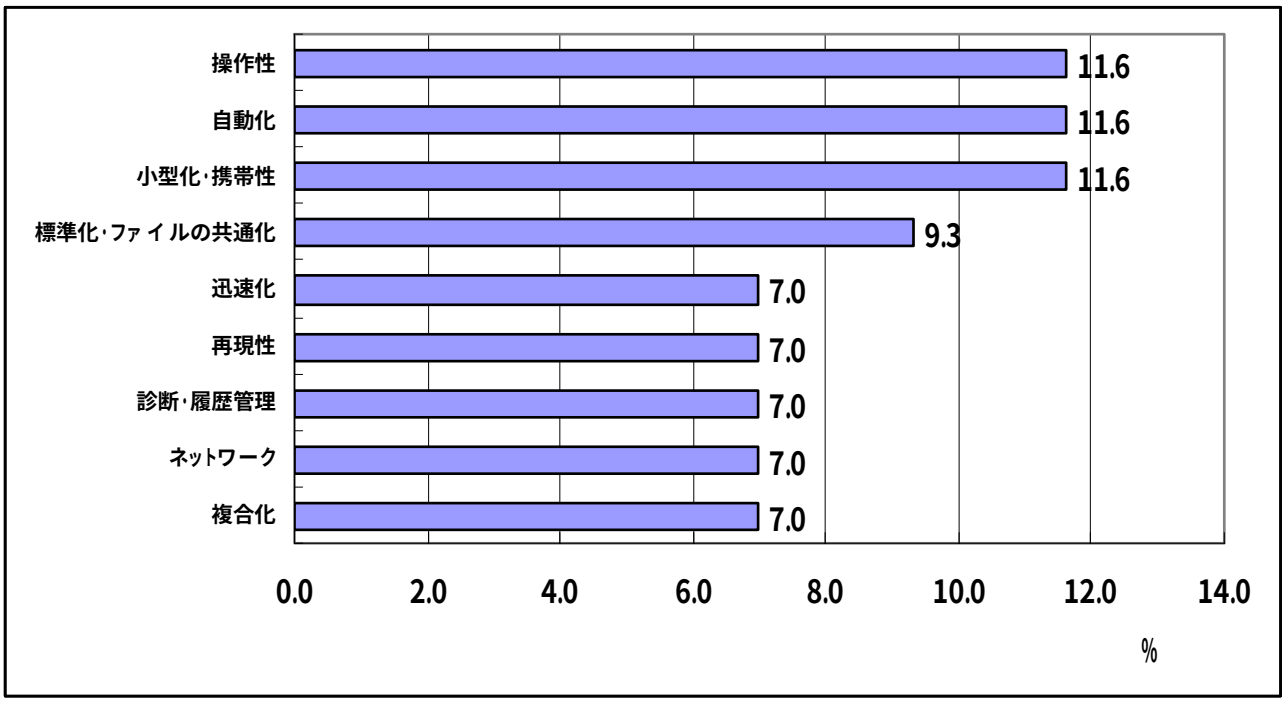


図 IV－1－4b “ システム化技術 ” において挙げられた主な課題（ニーズ）

43 名の内それぞれ 11.6 %の人が “ 操作性 ” の向上(11.6%)、“ 自動化 ”(11.6%)、“ 小型化・携帯性 ”(11.6%)を挙げている。その他、データの規格統一 (“ 標準化 “)(9.3 %)、” 診断・履歴管理 ”(7.0 %)、多機種の統括管理 (“ ネットワーク “)(7.0 %)などが挙げられた。

Ⅳ－2　これらの要素を考えた場合に、あなたは、どの様な要素技術が大切と考えますか。また、具体的要素技術をお書き下さい。（重複回答）

回答総数 255 件、最も多かったのは、サンプリング・前処理 101 件（40%）、次いでセンシング及び検出技術 75 件(29%)、データ解析 45 件（18%）、システム化技術 29 件（11%）の順であった。

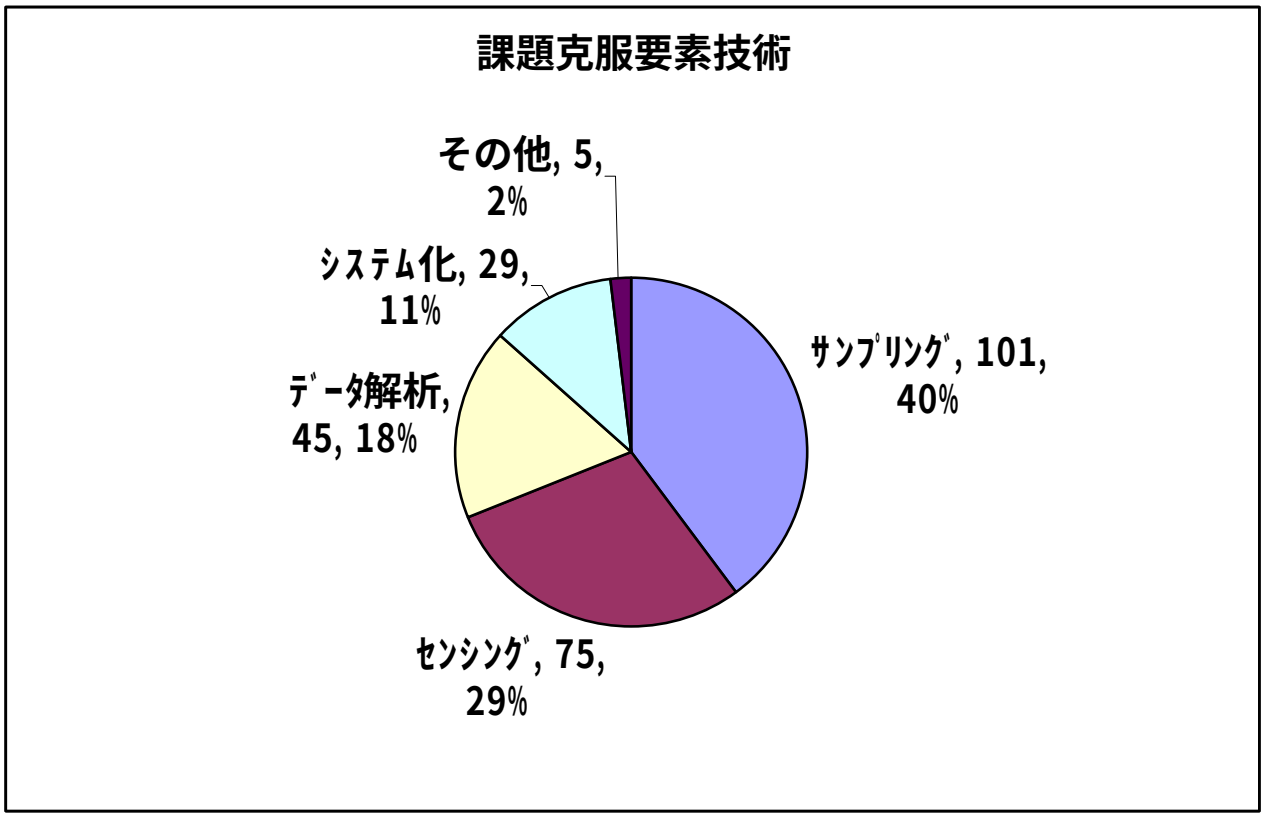


図　Ⅳ－2　課題克服要素技術

１）　サンプリング・前処理　（重複読み取り）

サンプリング・前処理選択を選択した 101 件の中でコメントのあったデータ総数 86 件（重複読み取り）の内で、処理能力向上 23 件(27%)が最も多く、高感度化 14 件(16%)、微量化 13 件（15%）、操作性 10 件（12%）の順であった。

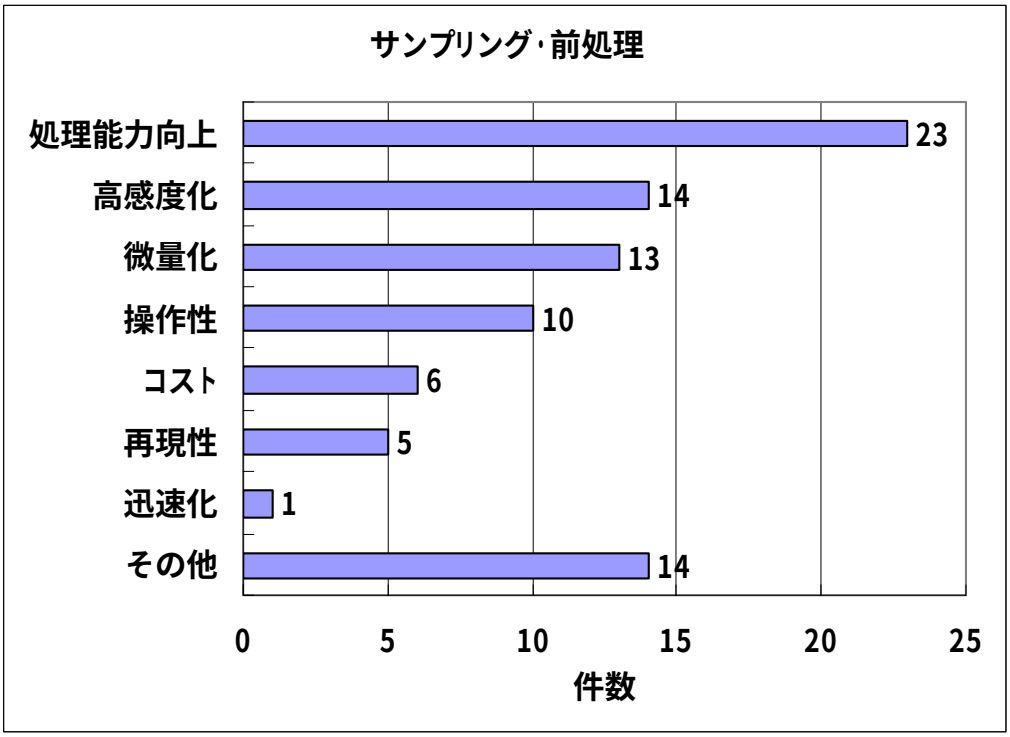


図　IV－2－1 サンプリング・前処理

２）　センシング及び検出技術　（重複読み取り）

センシング及び検出技術を選択した 75 件の中でコメントのあったデータ総数 59 件（重複読み取り）の内で、センシング関連だけに高感度化 21 件(27%)が最も多く、処理能力向上 7 件(12%)、微量化 6 件（10%）、迅速化 3 件（５%）、操作性 3 件(５%)の順であった。

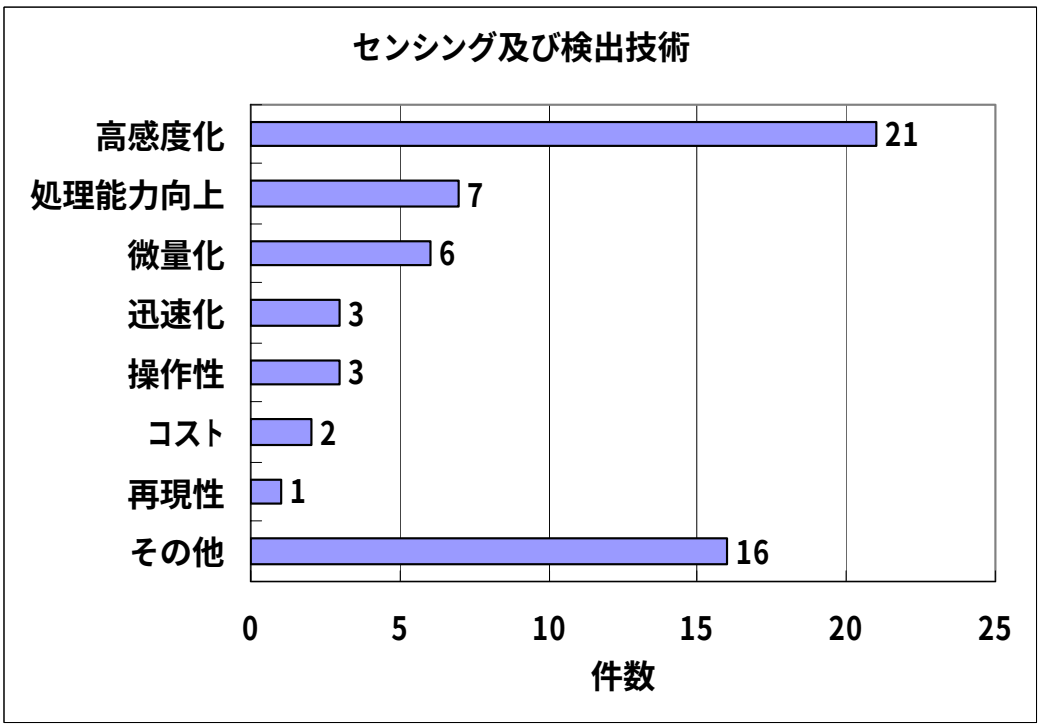


図 IV－2－2 センシング及び検出技術

３） データ解析　　(重複読み取り)

データ解析を選択した 45 件の中でコメントのあったデータ総数 36 件（重複読み取り）の内で、データ解析関連だけにソフト　(多変量解析法等)14 件(39%)と最も多く、共通化･標準化 9 件(25%)、自動化 3 件（8%)、評価技術 3 件（8%)、高速化 1 件（3%)、操作性 1 件（３%）の順であった。

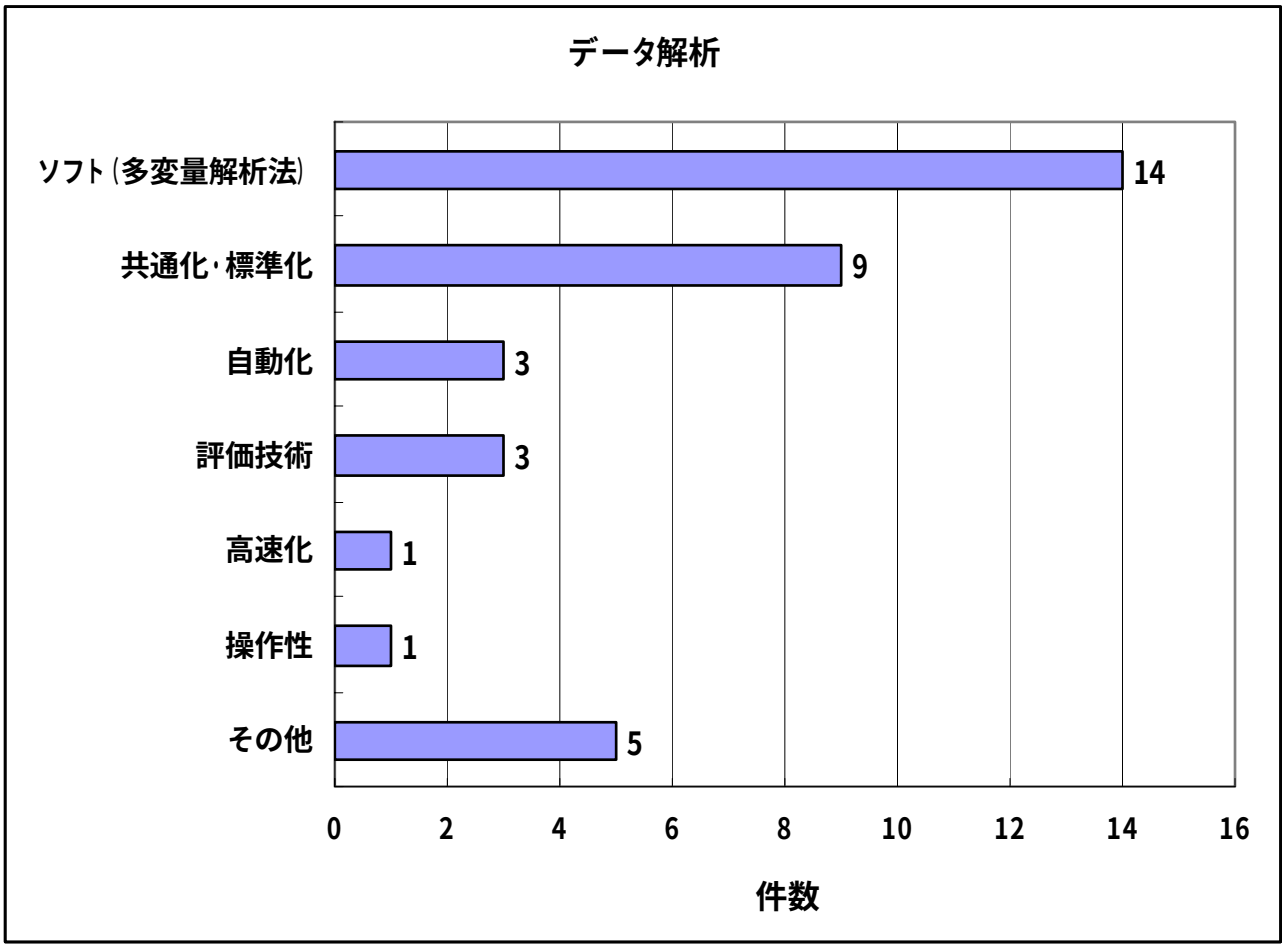


図 IV－2－3 データ解析

４） システム化技術　　(重複読み取り)

システム化技術を選択した 29 件の中でコメントのあったデータ総数 23 件（重複読み取り）の内で、システム化関連だけに自動化が 5 件(22%)と最も多く、ライブラリ・ＤＢ４件(17%)、共通化・標準化 4 件(17%)、ソスト、操作性、省エネ各１件（4.3%）の順であった。

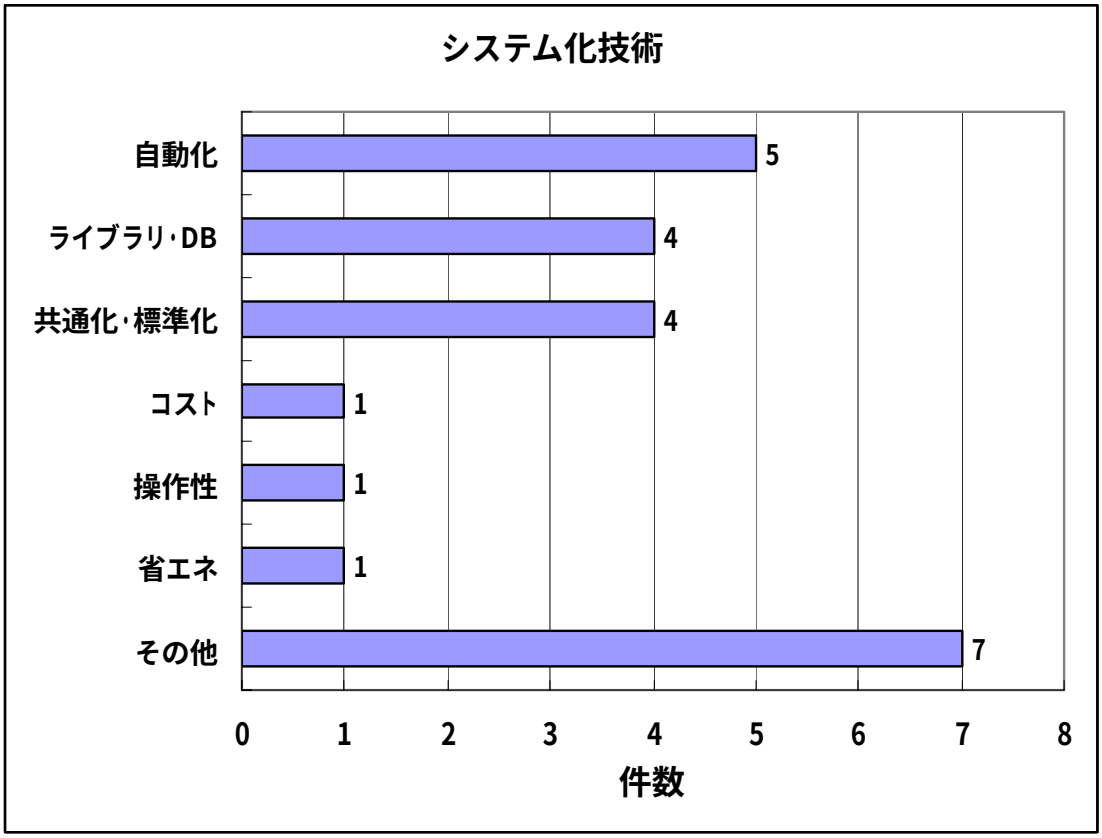


図 IV－2－4 システム化技術

５） その他

コメント事例を下記に添付しました。

1	ナノ化技術に関して更なる開発発展を期待したい。
2	メーカーを統制する機関での仕様などの統一。さもなければ買い換えた時に、データの互換性がなくなる。他研究所とのデータの互換性があれば利便性が向上すると思います。
3	装置の技術が優れてきた中で、人間の手による操作が軽視されがちであるが、これらを把握し、使いこなせる人材を多く育成することが重要で、そのためには社会に還元する意味でも、無料や安価な講習会、勉強会を数多く実施していくことで、諸外国と闘う技術力を持つ人を増やす必要があると思います。

Ⅴ　その他、全般に関してご意見があればお聞かせ下さい。（回答 25 件/全体 234 件）

1	分析装置の進歩は目覚しくある程度のレベルに到達していると思う。これからは、その装置を使いこなすアプリケーションがより求められる。
2	分析技術の進歩がマイクロ化→ナノ化の礎となっていると思います。ただ、サイズが小さくなることだけではなく、その進歩が本当の意味で、環境保全とかの地球全体の問題を打破することに繋がるものであることを切に願います。
3	分析機器は、日々向上しているが、検出に時間のかからない試薬に期待。
4	分析機器は、最近海外メーカーに押されていると思います。技術立国の要として革新的な技術開発を期待しています。また、全体的に高額となっており、更にメンテナンス費用も高額です。コストダウンを念頭においた開発を御願いします。
5	分析・計測においては感度が重視されます。しかし、その反面高感度であるということはノイズも拾い易くなることに繋がり、そこに分析・計測の問題を感じます。装置の改良、開発はもちろん重要ですが、測定環境についても注意を払う必要があると考えます。
6	低コスト、簡便さ、そして環境にやさしい分析機器、分析法の開発が急務であると思う。
7	同じ分析機器でも研究用（分子構造の解析）と工業用（品質管理）では、ニーズが大きく異なると思う。
8	大学では大型機器の新規購入、維持費捻出に苦慮しております。古くなった機器の再利用法、リユース、レンタルなど、メーカー側も考えて頂きたいと感じています。
9	測定したサンプルを自動的に処理する機器があっても良いかと思います。
10	新規分析技術の発掘が、ものづくりにおける新領域を提供できるアクティブ型分析技術の創出が望ましいと思います。
11	情報通信・ＩＴと分析（測定）機器とのネットワークシステの拡大化によって、よりコスト削減や時間の短縮が図れるのではないかと思う。事務所内のパソコンを使って測定結果のモニタリングやデータの閲覧、現在使用中の機器や空いている機器の状況の把握が中小企業においても行えるような安価なシステムの導入が、次世代分析機器、技術の実験を手助けするものと考える。
12	今後の開発では、材料、プロセスと分析の両方が解る人間をメンバーに含めることが重要になるのではないでしょうか。
13	国立大学の法人化により、産学連携のより一層の加速化による幅広い技術開発を期待しています。

14	日本メーカーの機器は原理だけでなく、工学的にも遅れているのではないか。トヨタのようにしっかりとしたものを作らなければならない。デザインや使い易さも大切。
15	現在は HPLC が広く利用されているが、MS を中心とした場合には、必要以上の試料と溶媒を消費している。分離システムを小型化して MS 検出との整合性を良くすることが必要。
16	極微少部分の極微量分析へのニーズは、益々高まるものと思われます。それと同時に全体を適正に把握するニーズも必要不可欠となるものと思われます。
17	教育機関（私学）の場合、保守費用の負担が重い。精度も必要であるが、安価な分析機器、保守し易い分析機器を期待したい。
18	機器の進歩に対して試料前処理の技術は化学的な方法が現在でもとられている。しかし全ての試料、目的成分に適用可能な前処理法はない。実社会では直接測られる方法が求められるが、これら試料前処理技術の体系化が必要なのではと考える。
19	機器の取扱説明書（本も含む）などをもっと分かり易く書いて頂きたい。専門用語を纏めて最後のページに載せるなどして頂くと非常に読み易いです。
20	機械の取扱だけでなく具体的な使用方法のアドバイスが必要。ユーザー同士の情報交換もっと必要。
21	会社毎にデータ解析プログラムが異なる。できれば統一して欲しい。迅速分析が求められており、前処理の抽出キットなどがあれば良いと考える。
22	センサ等検出部分の研究は幅広く行なわれているが、実試料を直接測定できる技術はないし、今後も出てこないと思う。試料導入部は、研究対象としては地味だが、実用上は最も大切な部分である。実際 GC/MS 等の装置でも最初に故障するのは試料導入部分である。ここの改良なしには新技術の確立はなしえない。
23	ある分析機器に対してニーズが高まった場合、高性能化、低価格化が実現されていくように思われます。（RoHS 対応における XRF）
24	あらゆる分析はその検出限界に左右されるので、より検出限界を向上させる方法が必要と考えています。
25	アメリカの NeSSI ISA において、10 年後を見据えた分析サンプリングシステムのインテリジェント化、標準化が計画されていますが、日本国内では如何でしょうか。

アンケート回答用紙

Ⅰ　回答されるあなたの所属、事業所、業種、業務内容についておたずねします。

1．あなたの所属されている事業所、機関の種類について、該当する箇所に○印を付けてください。

① 国公立研究機関（特殊法人を含む）、自治体　② 大学・高専等　③ 社団・財団法人

④ 民間会社　⑤ その他（　　）

2．あなたの所属されている事業所、機関の業種・分野は何ですか。該当する箇所に○印を付けてください。

［国公立研究機関、自治体］

① 化学工学　② 環境・資源　③ 物質・材料　④ 医学　⑤ 衛生・保健

⑥ 薬学　⑦ 生物・バイオ　⑧ 食品・農業　⑨ 情報通信　⑩ その他（　　）

［大学・高専等］

① 化学系　② 物理系　③ 薬学系　④ 医学系　⑤ 生物系　⑥ 工学系

⑦ 環境系　⑧ 情報通信系　⑨ その他（　　）

［社団・財団・民間企業］

① バイオ　② 食品　③ 電子機器　④ 半導体　⑤ セラミック（含ガラス、陶磁器）

⑥ 建材　⑦ 化学　⑧ 鉄鋼・金属　⑨ 医薬・製薬　⑩ 医療機器製造

⑪ 分析機器製造　⑫ 受託分析・検査試験業　⑬ エネルギー関連　⑭ 機械加工

⑮ 情報通信　⑯ その他（　　）

3．あなたの主業務は何ですか。該当する箇所に○印を付けてください。

① 研究職　② 製品開発　③ システム開発　④ 製造　⑤ 品質管理　⑥ 知財管理

⑦ 業務管理　⑧ 情報収集・調査　⑨ 教育職　⑩ 営業　⑪ 分析・検査試験業務

⑫ 企画・立案　⑬ 学生　⑭ その他（　　）

II 今ある測定技術･分析機器についておたずねします。

1. 現在、あなた自身が興味をもっている分野、または仕事の分野は何ですか。該当する箇所に○印を付けてください。

① 物質･材料　② 環境･資源　③ 生物･バイオ　④ 生体･医学･薬学　⑤ 衛生･保健

⑥ 食品･農業　⑦ 化学工学･材料　⑧ エネルギー関連　⑨ 電子機器･半導体

⑩ 情報通信　⑪ その他（　　）

2. その分野においてあなたが現在使用されている機器、または近々購入を考えている機器は何ですか。

また、使用の上で今後の改良点や課題があればお聞かせください。（複数回答可）

（別表1）

III 現在の装置の性能向上や機能の追加だけではなく、将来の研究開発や産業技術への応用、計測等において、必要となると推測される今後の分析機器についてお尋ねします。

1. 将来の研究開発や産業応用を考える場合、どのような分野で、何を対象にして、分析機器･技術がより必要と考えますか。該当する箇所に○印を付けてください。

1）活用される分野･領域

① 物質材料･ナノテク　② 環境資源　③ 遺伝子検査　④ 製薬開発　⑤ 臨床検査

⑥ 食品･農業　⑦ 化学･高分子　⑧ 石油／エネルギー　⑨ 自動車　⑩ 電子機器･半導体

⑪ 情報通信･IT　⑫ その他　（　　）

2) 対象とされる物質・材料 （具体的なものがあれば（ ）内にお書きください。）

① 工業材料（鉄鋼・金属、半導体、セラミックス）（ ）

② 化成品（プラスチック、溶媒） （ ）

③ 生体試料（ ）

④ 医薬・食品材料 （ ）

⑤ 環境試料 （ ）

⑥ エネルギー資源 （ ）

⑦ その他（ ）

3) 想定される分野、対象において具体的な分析目的（例えば局所の元素・分子の分布、溶液中の極微量元素など）があれば、お書きください。

Ⅳ. 本調査では次世代分析機器・技術を実現するために、重要と思われる要素として、1)サンプリング・前処理、2)センシング及び検出技術、3)データ解析、4)システム化技術について調査をしています。

1. これらの要素を考えた場合に、あなたはどのような課題（ニーズ）があると考えますか。
該当するものに○印を付けてください。また、具体的な内容を余白にお書きください。

1) サンプリング・前処理

2) センシング及び検出技術

3) データ解析

4) システム化技術

2. この課題を克服する場合、あなたはどのような要素技術が特に重要と考えますか。

該当するものに○印を付けてください。また、具体的な内容を余白にお書きください。

1) サンプリング・前処理

2) センシング及び検出技術

3) データ解析

4) システム化技術

5) その他

Ⅳ その他、全般に関してご意見があればお聞かせください。

ご協力有り難うございました。

本調査研究の終了後、この宛先に報告書をお送り致します。

住　　所	〒
貴機関名	
所属・役職	
お 名 前	
電話番号	

(別表1)
II－2　回答記入表

	分析機器		代表的な試料名	測定対象	分析装置の問題点（該当欄に○印を付けてください）							
					試料／試薬量が多い	分析時間が長い	分析処理能力	感度	再現性	コスト	操作性	その他
光分析	a	紫外可視分光光度計										
	b	赤外／近赤外分光光度計										
	c	蛍光分光光度計										
	d	原子吸光分光装置										
	e	ICP-AES										
	f	その他										
センサ	a	pH/イオンセンサ										
	b	バイオセンサ										
	c	水晶振動子式センサ										
	d	SPRセンサ										
	e	その他										
分離分析	a	HPLC/IC										
	b	GC										
	c	電気泳動装置										
	d	その他										
電磁気分析	a	質量分析計(LCMS等を含む)										
	b	蛍光X線分析装置										
	c	X線回折装置										
	d	磁気共鳴装置(NMR,ESR等)										
	e	電子顕微鏡										
	f	その他										
その他	a	DNAアレイ（DNAチップ）										
	b	DNAシーケンサ										
	c	プロテインシーケンサ										
	d	その他										

３．国内ヒヤリング結果

次世代計測・分析システムに必要となるシステム化技術に関する調査研究

国内調査結果報告

国内調査は、国内において次世代計測・分析技術に係る研究開発に携わっている下記の研究機関を対象とした。

１．（独）産業技術総合研究所

（１） 糖鎖工学研究センター、

（２） バイオニクス研究センター、

（３） 界面ナノアーキテクトニクス　研究センター

（４） 生物機能工学研究部門

（５） 環境管理技術研究部門

２．マイクロ化学プロセス技術研究組合

３．慶応義塾大学　理工学部　鈴木　孝治研究室

４．東京大学大学院理学系研究科　梅沢研究室

５．㈱理化学研究所　中央研究所

（１） 前田バイオ工学研究室

（２） 武内ナノ物質工学研究室

（３） （株）フューエンス

（４） 河田ナノフォトニクス研究室

調査結果の概要を以下に記す。

１－（１）.

訪問先：独立法人　産業技術総合研究所

糖鎖工学研究センター　糖鎖遺伝子機能解析チーム（成松　久チーム長）

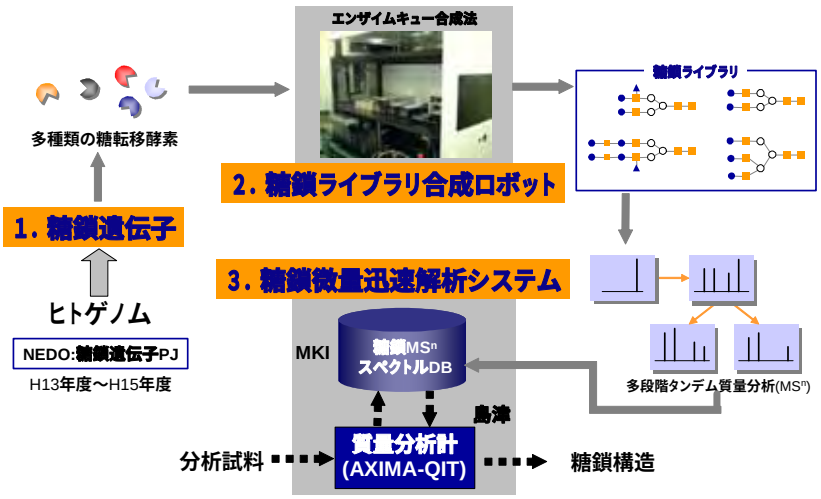
面談者：亀山昭彦主任研究員他１名

訪問者：齋藤、古川、原田、石川、金子、戸野塚（事務局）

実施時期：平成 17 年 11 月 30 日（水）

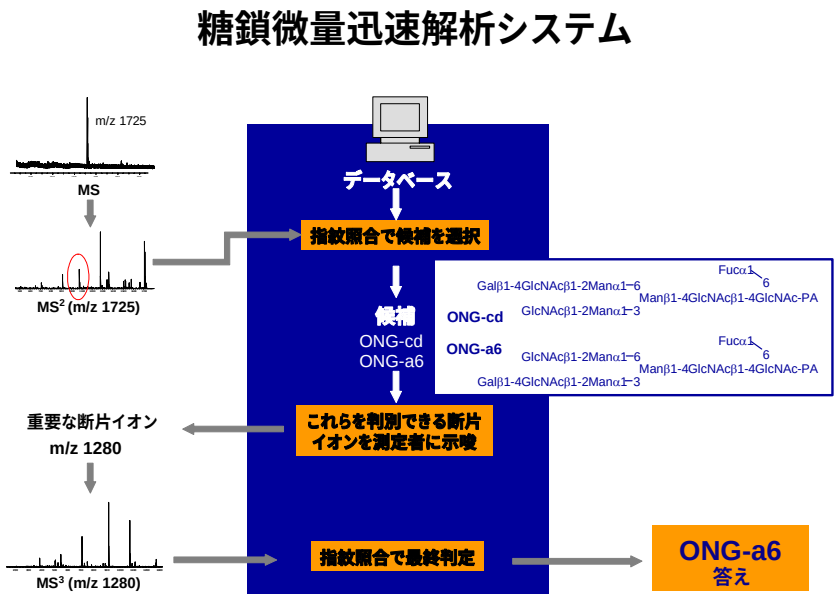
ここでは、がん、免疫、感染症、再生医療などの鍵を握る生体高分子「糖鎖」に関し、糖鎖遺伝子の機能解析を主な目的としている。ゲノム世代には研究を支えるテクノジー・装置としてDNA シーケンサー、DNA シンセサイザー、DNA マイクロアレイ等があり、プロテオーム

世代の研究にはプロテインシーケンサー、質量分析計、ペプチド合成装置等がある。しかしながら、ポストプロテオーム世代である糖鎖の研究を支えるテクノロジー・装置としては、現在確立されたものはない状況といえ、新たなテクノロジーの開発が望まれている。ここではそのための新たなテクノロジーである糖鎖微量迅速分析システムの開発を行っている。これは多数の糖鎖標品の多段階タンデム質量分析スペクトルパターンをデータベース化しておき、その中から分析対象のスペクトルに合致するものを探すというものである。この糖鎖微量迅速分析システムにより極めて微量（1 ng 程度）の試料から数分で立体異性体を含む複雑な糖鎖構造を解析できる。データベース構築には構造の判明した多種類の糖鎖標準品が必須となるが、約 300 種ある糖鎖遺伝子から 160 種類以上の糖鎖合成酵素を作成し、これを利用して糖鎖標準品を合成している。糖鎖の構造は枝分れ構造や立体異性の違いに基づく複雑な構造をもつため、有機合成で糖鎖を作るには長時間を要すが、ここでは糖鎖遺伝子を利用して短時間に合成する方法を考案している。



これらのライブラリーを基に糖鎖の構造、機能解析のためにｎ乗の質量スペクトル（MS）^{n}を得ることが可能な市販のレーザーイオン化四重極イオントラップ飛行時間型質量分析装置MALD-IT-TOF-MS（AXIMA－QIT）を使用して、試料のMS/MSスペクトルと（MS）^{3}の固有フラグメントデータからデータベースを自動検索することにより、糖鎖の立体異性体の識別を可能とする新たなテクノロジーである糖鎖微量迅速分析システムを開発している。 MS/MSスペクトルからコンピュータが適切なフラグメントを選択し、そのスペクトルから自動検索し同定（定性）するようになっている。実際に装置を動かしてデータをとり解析までの操作を実

演していただいたが、分析時間は約 5 分程度であった。試料はプレートに多数装着可能で、検体処理能も高く解析ソフトも含めテクノロジーとしてはほぼ完成しているように見受けた。



課題としては試料をこの分析装置にかけるまでの前処理操作がマニュアルであり、血液の場合では２～３日程度かかるとのことであった。この辺の課題は他の手法にも共通と思われた。

以上のように、開発された糖鎖微量迅速解析システム及び糖鎖遺伝子ライブラリーが更に充実することにより、今後、がん、免疫、感染症、再生医療の鍵である糖鎖の研究が飛躍的に加速され、病気の早期診断法の開発や新薬のターゲット分子の同定等がなされることが期待される。

１－（２）.

訪問先：独立法人　産業技術総合研究所
　　バイオニクス研究センター　糖鎖系情報分子チーム

面談者：和泉雅之　研究員

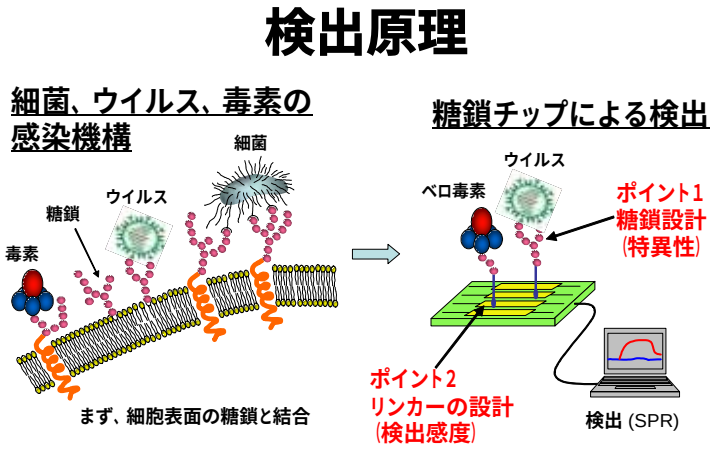
訪問者：齋藤、古川、原田、石川、金子、戸野塚（事務局）

実施時期：平成 17 年 11 月 30 日（水）

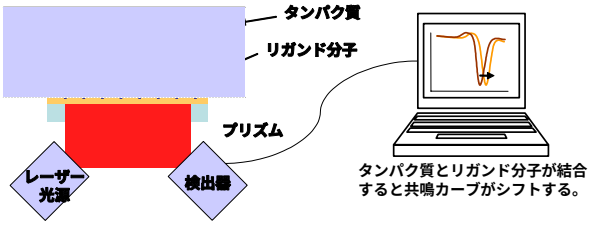
ここでは核酸、蛋白質に次ぐ第３の生命線として知られる糖鎖を用い、糖鎖が細菌、ウイルス、タンパク質などのレセプターとして働くことを利用して、特異的な結合を利用したセンサ

ーの開発をしている。

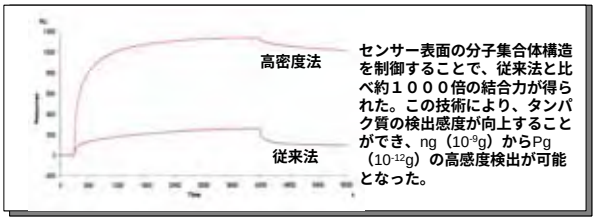
実際には特異的にレセプターとして働く糖鎖の設計から、センサーチップへの固定化等を研究し、高密度糖鎖固定化技術を開発している。それを基に固定化した糖鎖に結合するたんぱく質を水晶振動子、表面プラズモン共鳴（SPR）などによるリアルタイムの計測を行っている。高密度糖鎖固定化技術により蛋白質をナノグラム（10 億分の１グラム）からピコグラム（１兆分の１グラム）オーダーで検出することが可能となっている。



また、糖鎖を固定化した金属ナノ粒子を用い、糖鎖結合性たんぱく質との結合を色変化として観察することを利用したフィールドへの適用等も検討している。この糖鎖を利用したセンサーは、プラズモン共鳴を用いた病原性大腸菌O-157 の産生するベロ毒素の計測、毒性の強いバイオテロとして注目されたリシンの計測へ応用している。



表面プラズモン共鳴（SPR)センサーの概要



SPRによる糖鎖結合タンパク質の検出

ベロ毒素は致死量の３０分の１以下の濃度まで検出可能ということである。また、毒性の強いたんぱく質であるリシンを従来の抗体法、リボヌクレアーゼ活性法と糖鎖法と比較した結果は

下記のようである。

分析方法	検出限界	分析時間	検出手段
糖鎖法	１ng/ml	10min	SPR
抗体法	40ng/ml~4000ng/ml	15-20min	蛍光法
リボヌクレアーゼ活性法	1124ng/ml	24hr	LCMS 法

また、課題としては、計測のためのＳＰＲを用いた装置が比較的大きい点で、現場分析が可能となるように、ハンディータイプの装置の開発研究を進めるということである。近い将来、ハンディータイプを含め、この糖鎖法による分析技術・装置が次世代計測機器として活用されることが期待される。

１－（３）

訪問先：独立法人　産業技術総合研究所
　　界面ナノアーキテクトニクス　研究センター
面談者：二又政之　主任研究員
訪問者：齋藤、古川、原田、石川、金子、戸野塚（事務局）
実施時期：平成 17 年 11 月 30 日(水)

ここでは、単一分子感度とナノメータ分解能を持った振動分光法の研究をされており、主に局所環境下での単一分子感度をもつ表面増強ラマン散乱(SERS)法の開発（超高感度化）と全反射近接場ラマンによる超解像化を目的としている。これは、固/液界面で起きる構造変化を原子・分子レベルでとらえるには、走査型トンネル顕微鏡（STM）や原子力間顕微鏡（AFM）をはじめとして表面 X 線散乱法（SXS）などの進歩により可能になってきているが、これらの手法では吸着種の同定をはじめとして、配向性や電極表面との相互作用などの情報を直接得ることは困難であること、それに対して振動分光法は感度の低さが改善されれば重要な情報を与え得るとことによるものといえる。

ラマン分光法は高感度法の開発に加えて、近接場光学顕微鏡との複合により、従来では得られなかった新しい知見を提供することができるようになってきているが、ここではＡＴＲ（Attenuated Total Reflection）法を用いて、金属表面プラズモン（LSP）を励起し、増強された局所電場を利用して赤外・ラマン分光法の高感度化・超解像化を図っている。金属微粒子に局在する表面プラズモン（LSP）のカップリングによる共鳴波長の赤外領域への拡張を利用

した高感度 ATR―IR 分光法においては、吸着層に存在する化学種の検出や、自己組織化単分子膜/水溶液界面に存在する水分子を検出している。これらは電極表面として燃料電池触媒への適用などが考えられている。

表面増強ラマン錯乱（SERS）による単一分子分析法に関して、局所電場計算による単一分感度を与える金属ナノ構造の予測など増強メカニズムを研究することにより、従来の古典的SERSの10^4－10^6に対して10^{10}－10^{11}の増強感度が得られている。また、単一分子現象であるBlinking(SERS)信号の点滅)が銀ナノ粒子表面での吸着分子の熱拡散によることを明らかにしている。

近接場光学顕微鏡とラマン分光法の複合化においては、光ファイバプローブを用い表面プラズモン（LSP）を利用することで、空間分解能３０－５０nm での超解像ラマンイメージを検出している、

見学させていただいた研究に使用されている分析機器は市販装置をベースに改造されたものばかりであり、先端研究開発に必要な機器がここで開発されていることを間近に感じることができた。

１－（４）

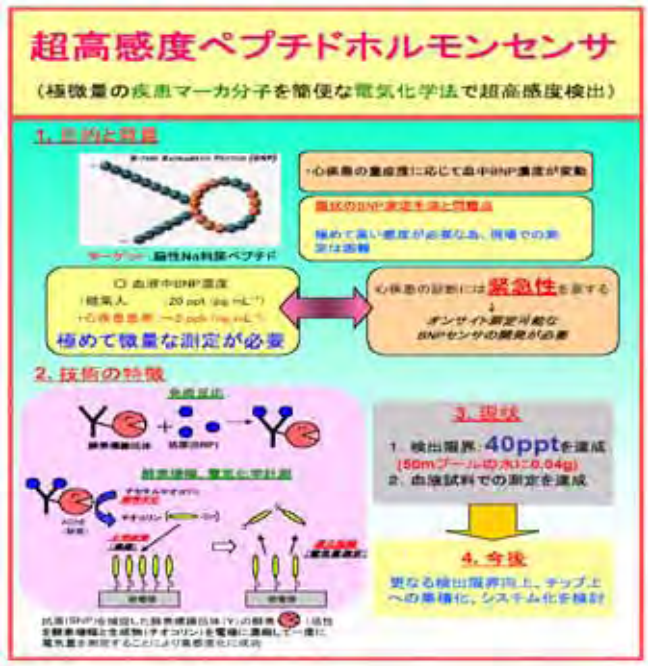
訪問先：独立法人　産業技術総合研究所
　　生物機能工学研究部門　バイオセンシング技術研究グループ
面談者：丹羽　修　副研究部門長、グループリーダ
訪問者：齋藤、古川、原田、石川、金子、戸野塚（事務局）
実施時期：平成 17 年 11 月 30 日（水）

ここは生物機能工学研究部門の１５研究グループの１つで、主に界面電気化学、材料、デバイス技術等の多彩なアプローチにより生体分子・有機分子の機能を高度に発現したセンシング素子を研究開発している。現在、環境、医療福祉、バイオプロセス分野でのモニタリングへの適用を目的に、主に電気化学増幅を利用した高感度ペプチドホルモンセンサの開発及び電極表面の自己組織化膜を利用した分子認識の研究開発をしている。

高感度ペプチドホルモンセンサは、免疫反応と電気化学検出器を組み合わせたもので、酵素標識抗体と試料中の抗原との反応後、標識酵素の基質を加え、酵素反応による生成物を基板上に濃縮後、電気化学検出をおこなうことにより、疾病マーカ分子などの生体中に極めて低濃度で存在する分子を高感度で測定可能としている。実際には心疾患マーカーである血中の脳性ナ

トリウム利尿ペプチド（BNP）の測定においては、電流が濃縮しない場合に比べて 100 倍以上増幅され、20-40ppt の極めて低濃度の測定に成功している。

また、電極上に自己組織化法によりセンサー機能膜を形成する技術を開発し、膜の構造と機能の関係を走査型プローブ顕微鏡、全反射赤外分光法、表面プラズモン共鳴法、表面増強赤外分光法等により観察し解明している。電極上に特定の核酸類似分子と相互作用のある薄膜を形成することに成功し、核酸類似の末端を有する自己組織膜を形成すると、溶液中の核酸を選択的に電極表面と相互作用させることができ、その相互作用が電極電位により変化することを分光学的に解明している。これらは DNA 特定塩基対を認識することに応用することが期待される。



このようにここでは、電極バイオセンシング技術とナノテクノロジーを融合した新しいバイオセンシング法の実現を目指した研究開発が行われており、次世代計測、分析技術に繋がる最先端の研究開発内容の一端を見ることができたと思われる。

１－（５）

訪問先：独立法人　産業技術総合研究所

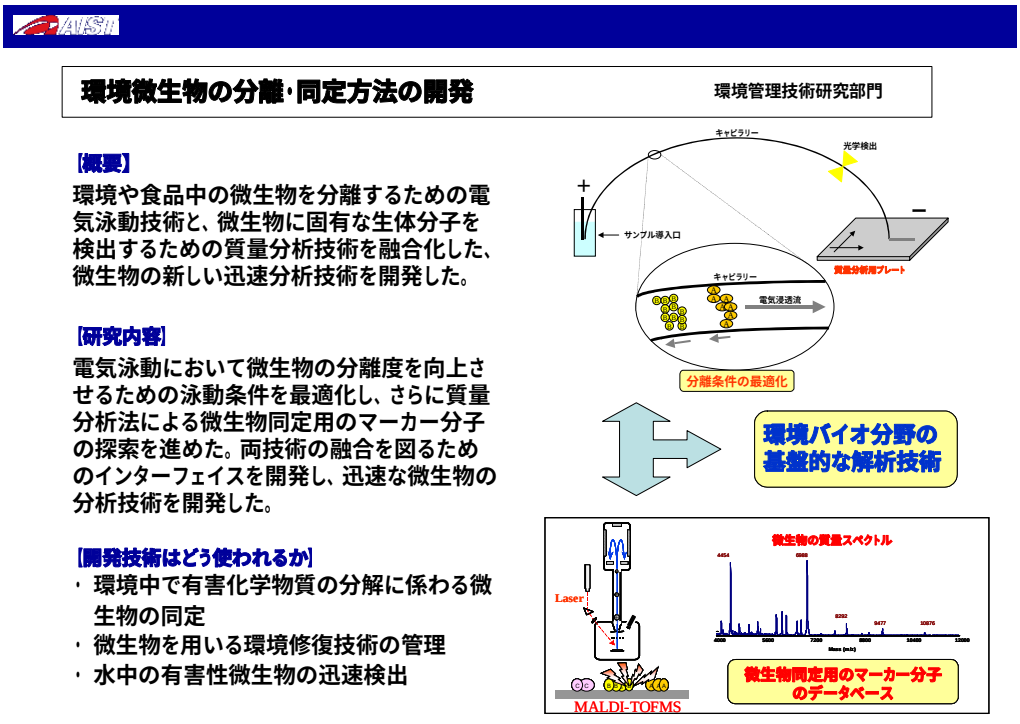
　　環境管理技術研究部門　計測技術研究グループ

面談者：田尾博明　環境管理技術研究部門副部門長、計測技術研究グループ長

訪問者：齋藤、古川、原田、石川、金子　戸野塚（事務局）

実施時期：平成 17 年 11 月 30 日（水）

この研究グループでは、環境診断技術の開発を重点課題としており、従来の「化学物質」から「化学物質」と「場」の相互作用の診断のための診断技術･装置の研究開発を行っている。具体的には、環境問題の発生を未然に防止する診断・予測技術として環境診断のための高感度モニタリング技術を開発している。その一つとしてキャピラリー電気泳動（CE）とレーザーイオン化飛行時間型質量分析装置 MALDI-TOF-MS を利用した環境中に棲息する微生物を同定する新たな検出法を開発している。これは CE で菌を分離した後、それを MALDI-TOF-MS にかけ得られた測定パターンをデータベースと比較することにより、菌を同定するもので、菌の株レベルまで同定可能となっている。因みにこの方法により有害微生物が数十分で検出可能となっている。関連してソフトレーザー脱イオン化のためのマトリックスの研究も行っており Si/Ge のドットプレートを用い成功している。



また、内分泌撹乱物質、微生物の検出のためのマイクロチップ電気化学検出器を開発されており、チップ上に９６の電極がつけられるようになっているが、現在は８チャンネル毎の信号処理で行っている。

ダイオキシン、ＶＯＣを対象とした水晶振動子と分子認識膜によるセンサーを用いた分子認識センサーの開発も行っている。水晶振動子を用いた水銀用のハンディータイプの装置を見せていただいた。感度はｎｇオーダーとのことである。

この他に、新しい分析装置の開発としてガスクロマトグラフ GC と高周波プラズマ質量分析装置 ICP-MS とを結合した GC/ICP-MS を開発し、石油中の硫黄元素の高感度分析に適用している。

また、液体クロマトグラフからの溶出物を光分解するための水銀ランプとして、ポストカラムと同様に扱える構造とした同軸型水銀ランプを考案し、ほぼ１００％の分解効率を得ている。

このように、ここでは環境分野における種々の次世代計測・分析システムが研究開発されており、今後、この分野での発展が大いに期待される。

２．

訪問先：マイクロ化学プロセス技術研究組合

面談者：北岡技術部長、八谷研究員、大橋研究員、高橋研究員、岡山研究員

訪問者：齋藤、古川、原田、金子、戸野塚(事務局)

実施時期：平成 17 年 12 月 6 日(火)

本組合は、マイクロ化学・生産システムに関する試験研究を行う計２８社によって平成１４年７月に設立された組合である。

研究は、下記の３グループに分かれて行われている。

①マイクロ化学プラントをシステムとして実用化を目的とした「マイクロ化学プラント技術研究（グループリーダー　京都大学　吉田潤一教授)」、

②極微少量で高速な各種分析システム開発を目的とした「マイクロチップ技術研究（グループリーダー　東京大学　北森武彦教授)」、

③マイクロ空間における流体解析や加工・処理手法等の知識体系化を構築する「マイクロ化学プロセス技術の体系化研究（グループリーダー　東京工業大学　黒田千秋教授)」

事業規模は、参加企業の組合費と NEDO の研究委託費によって平成１４年度から平成１７年度まで約４３億７千万円である。

今回、「マイクロチップ技術研究」の集中研究所（神奈川サイエンスパーク内）を訪問し、ヒヤリングを行った。

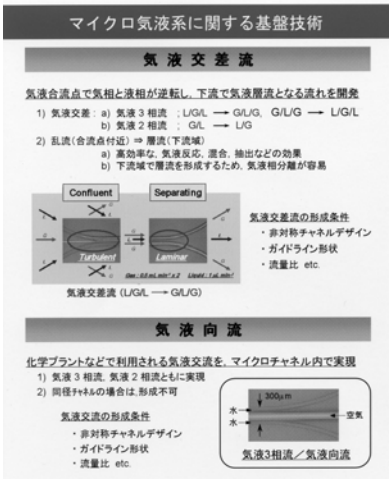
マイクロ空間では、高速の化学反応が起きることが知られている。この化学反応を自在にハンドリングできれば、従来出来得なかった反応を起こすことが可能となり、新薬の開発や高効率化学プラントの実現ができるといわれている。

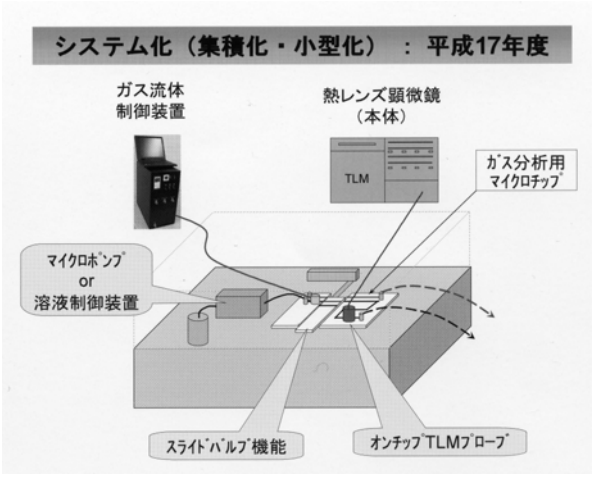
また、極微量・高速反応を応用した分析機器は、モバイルで「その場分析」が可能となる。このような特徴をもつマイクロ空間の化学反応の応用は､新しい市場の創出が期待されている。マイクロ化学プロセス技術研究組合で行われている多くの研究の中から、ヒヤリングを行った５テーマを紹介する。

「マイクロチップ・ガス分析システム」

この研究は、迅速なガス分析を実現するため気液交差流や気液向流の基礎研究である。気液合流点で気層と液層を逆転させ、下流で気液層流とすることで高効率気液反応させ、前処理に必須な「混合」や「抽出」したうえで気液分離を可能にしている。

平成１６年度は、ガス分析システム化が検討され、平成１７年度にはガス分析検出の主要部分を集積化する予定である。



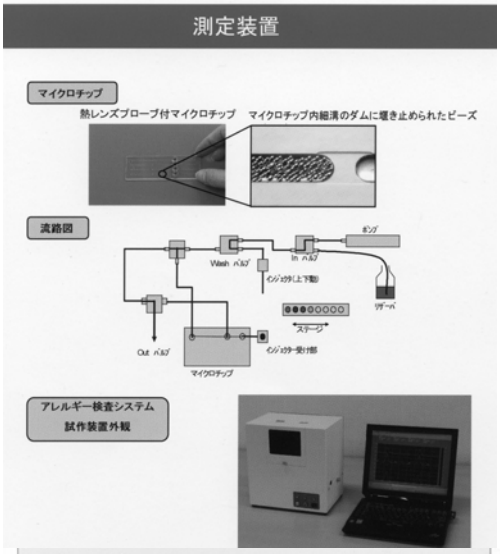


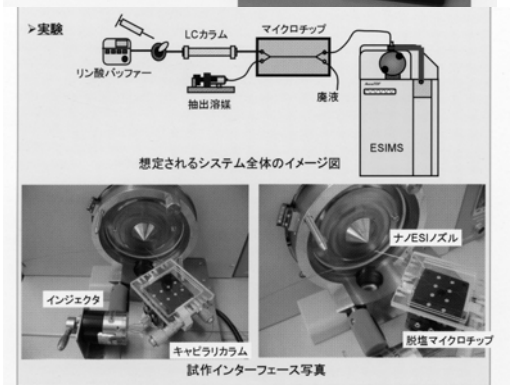
「マイクロチップアレルギー分析システムの開発」

この研究は、医療現場で一滴に満たない血液で迅速に測定できる多項目のアレルギー分析システムの開発を目的にしている。

アレルゲンをコートしたビーズをマイクロ流路に作られたダム構造に堰きとめて、検体（特異 IgE）導入から抗体導入、酵素導入、基質導入し熱レンズ顕微鏡で測定するまで２０分程度で終了するシステムである。

試作したシステムを用いてスギ、ダニ、卵白、総 IgE の４項目を同時分析するうえで相関性と精度を評価している。



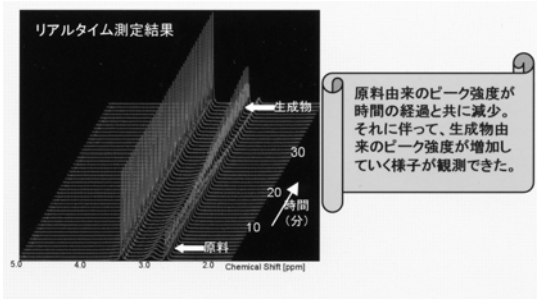


「既存分析装置とのインターフェースの研究」

測定時間の大幅な短縮と効率化、試薬量、廃液量の低減を目的とし ESI-MS への試料導入のための前処理装置として、リン酸バッファを含む逆相系 LC 溶離液か

らの脱塩とするマイクロチップおよびそれを利用したESI-MS用インターフェースを開発するため技術的検討が行われている。

また、NMRとのインターフェースでは、試料量を多く必要とするNMR試料管に代わる検出部容量１１μLの微量で測定できるインターフェースチップが試作されている。



「血液成分分析のミクロ化の研究」

マイクロチップ上で微量の血液から多項目の血液生化学分析を行うことが出来るシステム、また試薬封入・使い捨てマイクロチップと小型の測定機により、開業医の診察室でも使用できるシステムの開発を目指している。総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪の３項目をマイクロチップ上で測定を確認後、３項目同時測定器を試作し評価している。さらに、測定システムの小型化を目指している。

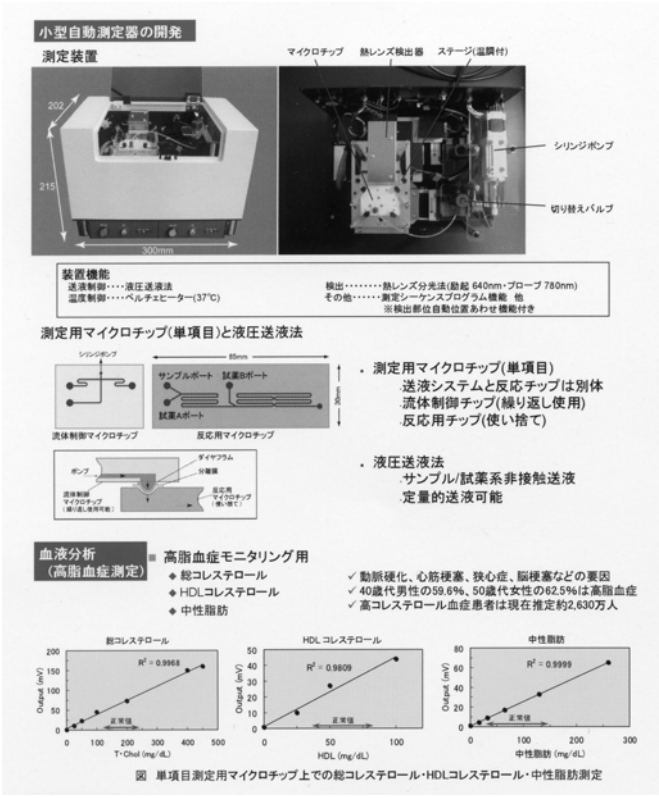
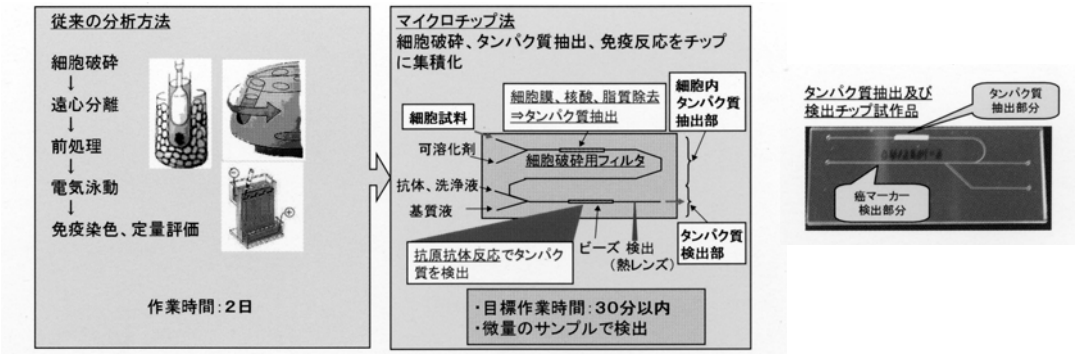


図 単項目測定用マイクロチップ上での総コレステロール・HDLコレステロール・中性脂肪測定

「細胞内たんぱく質分析」

患者組織から採取した細胞からマイクロチップ上で癌マーカー等のたんぱく質を取り出し、免疫分析により検出することで、３０分以内で結果がわかる迅速、高感度な分析法を確立することを目的に研究がされている。従来、２日かかる分析がこのような数十分で結果が得られるメッリトは大きい。



３．

訪問先：　慶應義塾大学理工学部応用化学科　鈴木孝治研究室

　　慶應義塾大学理工学部中央試験所　鈴木孝治所長

面談者：　鈴木孝治教授（試験所所長)、小松広和助手他

訪問者：　齋藤、古川、石川、原田、平井、後藤、戸野塚

実施時期：　平成１８年1月１１日(水)

慶應義塾大学理工学部鈴木孝治（分析化学）研究室では、主に、機能分子を用いた分析法（新規蛍光プローブによる細胞内イオンの測定など)、電極・電極材料に関する分析法（近接場―原子間力―電気化学顕微鏡の開発など)、光学センサーの開発に関する分析法（オプトード、ＳＰＲセンサーなど）の開発を行い、バイオ・医療・環境分野への応用へと展開している。

細胞内のイオンを測定する蛍光プローブによって、高速・簡便な蛍光イメージングを実現可能である。鈴木研究室では、生体内・細胞内で働きが理解されていなかったマグネシウムに焦点を当てた、高選択性マグネシウム蛍光プローブを開発し、細胞レベルのマグネシウムの役割の解析へと展開している。近年は一つのプローブで複数物質を測定するプローブ（単分子マルチセンサー）の創製を行っており、カルシウムマグネシウムマルチ蛍光プローブでは、マルチプローブによる細胞内のカルシウムマグネシウムの同時イメージングを実現した。細胞内の複数物質の同時イメージングによって、これまでに知られてなかったさまざまな生理現象の相関が解明されることが期待される。

蛍光プローブの研究においては、有機合成に関する装置（ガラス器具系、NMR、ＥＳＩ－ＭＳ、ＨＰＬＣ、など）および蛍光イメージング装置（ニコンなど）を利用している。蛍光イメージングにおいては、励起光および検出器、スペクトル解析などの改良・改善により、より高制度、より多成分の生体成分の測定が可能になると考えられる。

さらに、鈴木研究室では、近接場―原子間力―電気化学顕微鏡の開発を行っている。先鋭化光ファイバーの先端に電極を作製することで、近接場、電気化学、原子間力の３モードを同時

に測定できるプローブ電極を作製でき、１００nm 以下での高分解能での（液中の）生細胞測定を目指している。

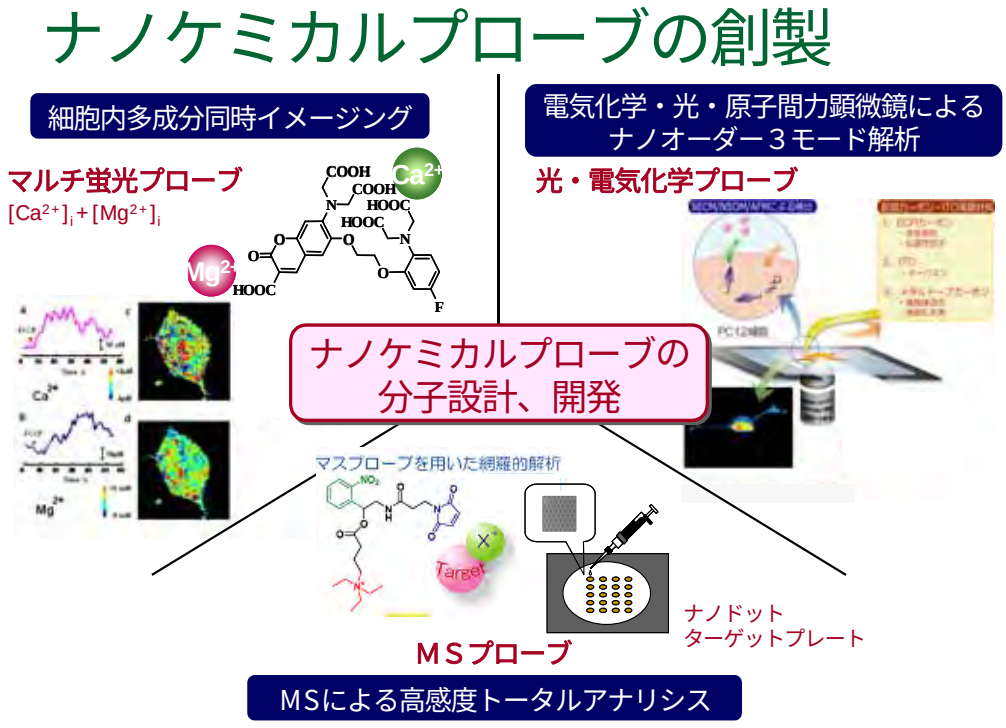
神経細胞の接続部分、細胞のチャネルなどの微小な構造体近傍での電気化学活性物質（カテコールアミンなど）や蛍光の高分解能測定により、あたらしい細胞レベルの生理学的な知見を得ることを期待している。

生体物質をプローブ顕微鏡で測定する際には、プレパレーションに依存する部分が多く、ＡＦM/電気化学顕微鏡に向けた生体サンプルのプレパレーション技術の革新が望まれている。

さらに、シックハウス症に対応した、住環境でのアルデヒドを簡便に測定する試験紙、質量分析プローブによる質量分析の高感度化など、実用化に向けたさまざまな最先端の研究を行っている。

以上のように、鈴木研究室は、機能性分子の分子設計技術や電気化学測定技術をベースに、単一細胞レベルのバイオ分析、医療用チップ、環境用センサーなどさまざまな分野で用いられる次世代の計測・分析システムの基礎となる研究開発を行っており、意義深い調査研究ができたといえる。

図　：　JST-CREST「ナノケミカルプローブの創製とバイオ・医療計測」より



４．

訪問先：東京大学大学院理学系研究科　梅澤喜夫研究室

面談者：梅澤善夫教授、佐藤守俊講師

訪問者：　齋藤、石川、原田、金子、小松　戸野塚

実施時期：　平成１８年1月１６日(月)

東京大学大学院理学系研究科梅澤善夫（分析化学）研究室では、主に、タンパク質を用いた発現型の蛍光・化学発光プローブを開発による生体シグナル伝達分子の解析手法の構築、分子ＳＴＭによるＤＮＡの単分子レベルのシーケンシングに関する研究を行っている。

タンパク質を用いた発現型のプローブは、リン酸化、セカンドメッセンジャーなどのシグナル伝達に関与する生体分子の挙動を観測でき、その原理を用いて多数の酵素・生体分子に対応するプローブを作製しうるのが特徴である。一方で有機分子のプローブでは、Ca,Mg などの非常に小さなイオンや低分子に測定対象が限定される。

梅澤研究室では、近年細胞内ＮＯを高感度に測定できる発現型のプローブの開発に成功し、さらに多数の生体反応を測定するプローブの開発を進め、一細胞レベルのさまざまな生体現象の解明を目指している。

発現型蛍光プローブの研究においては、タンパク質の合成に関わる装置（ＤＮＡ合成装置、ＤＮＡシーケンサー、タンパク質分離装置（Western Blotting)、）および蛍光イメージング装置（カールツアイス、ライカ、オリンパスなど）を利用している。

蛍光イメージングにおいては、イメージング装置の感度（～nM 以下の濃度の測定)、励起光および検出器の安定性、高分解能のスペクトル取得などの改良・改善により、より低濃度、より多成分の生体成分の測定が可能になると考えられる。

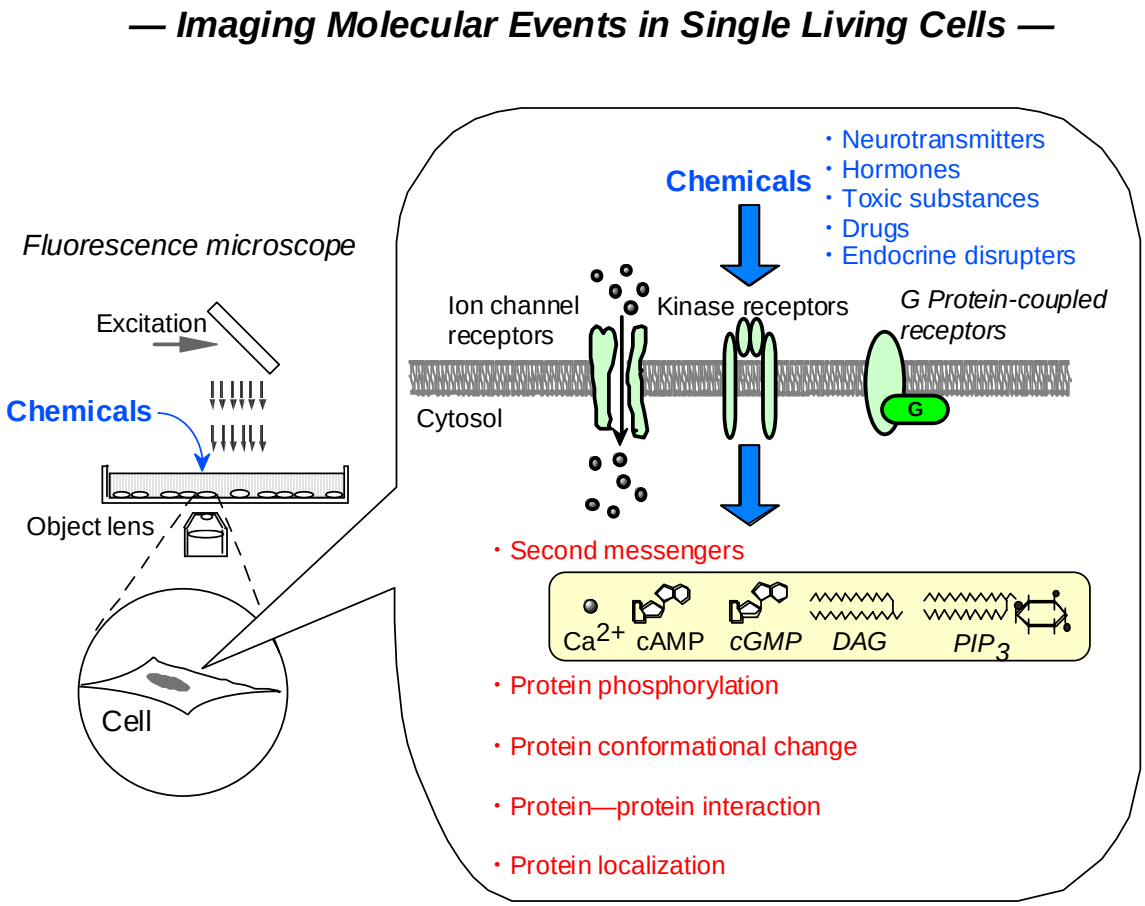
また、アメリカでは in vivo イメージングの研究（ネズミ大の検体でガン組織の増殖、転移、あるいは病原菌の生体での増殖等を、蛍光および生物発光で観察する）が進んでおり、この方向へのタンパクプローブの開発および、イメージング装置の革新が望まれている。

さらに、梅澤研では、ＳＴM短針をＤＮＡと相互作用する低分子で修飾することにより、単分子ＤＮＡレベルでのシーケンスを目指した研究を行っている。一つのＤＮＡでＳＮＰs（点変異）を測定できれば、ハイスループットなテーラーメード医療が実現すると考えられる。

分子ＳＴMの研究では、ＳＴM装置を用いている。分子ＳＴMによるＤＮＡ解析の研究においては、サンプルＤＮＡの前処理・固定化に困難があり、ＳＴM/ＡＦMの分野でのサンプルのプレパレーション技術の改良が必要である。また、通常、プローブ顕微鏡による高分解能解析

は高真空下で行うものであり、生体サンプルに適合した溶液系でのプローブ顕微鏡の高分解能化が求められている。

以上のように、生体分子の細胞レベルの新規な解析法は、生理学、創薬、医科学などの分野で用いられる次世代の計測・分析システムの基礎となるものであり、新規なプローブの開発・イメージング装置の改良によってますます発展していくと考えられる。



５－（１）

訪問先：理化学研究所中央研究所

　　前田バイオ工学研究室

面談者：前田端夫主任研究員、細川和生先任研究員、座古保研究員

訪問者：齋藤、古川、平井、原田、後藤、戸野塚（事務局）

実施時期：平成 18 年 2 月 1 日

a) 理化学研究所概要

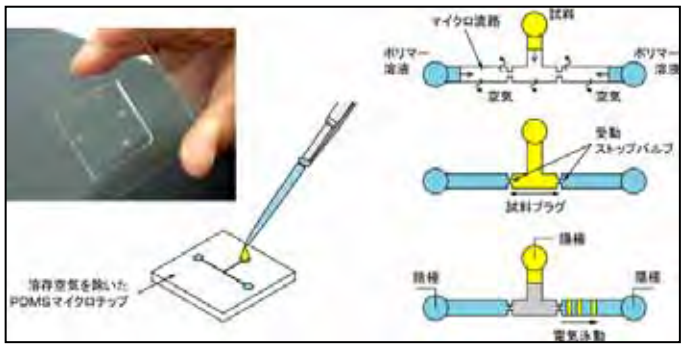
理化学研究所中央研究所（和光市）を訪問し、先端的な研究内容や次世代の計測に関するヒアリングを行った。理化学研究所内は前田バイオ工学研究室の前田主任研究員にアレンジをして頂き、前田バイオ工学研究室、武内ナノ物質工学研究室（理研ベンチャー　ワイコフ科学(株)）、理研ベンチャー　（株）フューエンス、河田ナノフォトニクス研究室を訪問、話を聞くことができた。

理化学研究所は 1917 年の創設以来、「自由な発想に基づいた理学と工学の最先端の開拓」を理念に、研究者の自由な発想を可能とする環境と研究者同士の連携の場を提供してきた。今日、物理学、化学のみならず、工学、生物科学、医科学分野も包括している。研究所は中央研究所を中心に９つの研究所・センターを有しており、一定数の研究指導者に、大きな権限を与えている「主任研究員制度」と横断的な研究のための「研究推進グループ」、あるいは外部資金等の導入によって、独立的に研究を運営する研究ユニット制度が設けられている。成果に関しては、積極的に社会に対する還元を進めており、特に理研ベンチャービジネスの促進を支援している。2005 年 4 月現在、43 の研究室が設けられており、理学、工学、薬学、能楽、医学の様々な分野で研究が進められている。

b) 前田バイオ工学研究室概要

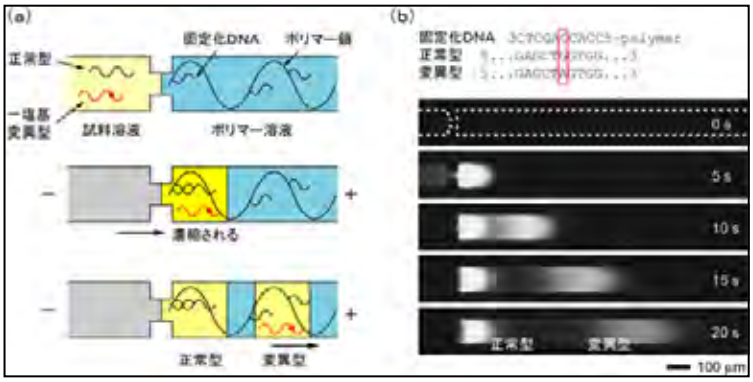
前田バイオ工学研究室では、工学とバイオの新たな融合領域の開拓を目的としており、分析化学、高分子化学、生化学、分子生物学などを基礎に、バイオ成分を融合した新物質・新材料創製、バイオ計測の新原理・新手法開発、生命プロセスの人工的制御に関する研究を行っている。研究テーマはバイオ材料の科学、マイクロ／ナノ分析化学、環境分子の情報科学で、DNA バイオセンサ、アフィニティー電気泳動、SNPｓ応答性ナノ粒子などへの研究成果が発表されている。今回は、数ある研究の中から細川先任研究員及び座古研究員より、一端を紹介してもらった。

c) PDMS の物性を活かした自律型マイクロチップ

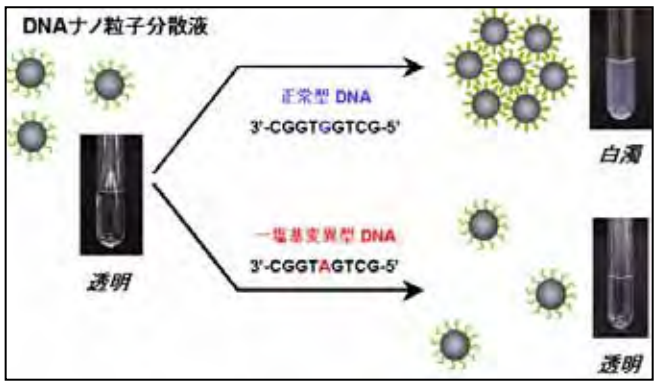


ポリジメチルシクロヘキサン（PDMS）は、シリコンゴムの一種で、フォトリソグラフィを利用したモールド加工などで、マイクロチップを簡単に作ることができる。この物質の特性のガス溶解性は、PDMS 1 体積に対し、0.1 体積の空気をとけ込ませることができる。この性質を利用し、自律型のマイクロチップの開発を行った。作られたマイクロチップを真空下においてチップ内の空気を脱気させる。このチップを大気中に取り出した後に、リザーバーに溶液を滴下させると、再び空気を取り込み、流路の中の空気が外界から遮断され、これを PDMS が吸蔵することで、流路内の圧力が低下し、リザーバーの液体が移動する。この原理に、PDMS のもう一つの特長である疎水性を組み合わせる。すなわち、流路の一部をくびれさせると、表面張力の作用で気－液界面の通過が妨げられ、結果として常に同じ位置で液が接することとなる。このようにして導入された試料に対し、電場をかけ電気泳動を行えば、ポンプ等の駆動部分がない、自律型のマイクロチップができあがる。

この技術にもう一方の研究テーマであるアフィニティーバイオプローブを組み合わせると、遺伝子の簡易診断が可能となる。配列認識用一本鎖 DNA をあらかじめポリマー鎖に固定しておくと、試料がポリマー溶液中を泳動するときに、アフィニティー分離をすることができる。この場合、試料の特定物質の濃縮が起こり、その位置を特定することができるため、原理的には、移動度ゼロ、濃縮無限大の場が形成されることになる。一本鎖 DNA の種類を変えることで、様々な遺伝子の正常、異常を見分けることができ、ヒト遺伝子一塩基多型（SNP）識別によるテーラーメイド診断が可能となる。



d) DNA 担持ナノ粒子による遺伝子診断



一本鎖 DNA がコロナ状に突き出ている高分子コロイド（DNA ナノ粒子）を設計し、この分散液に検体 DNA を添加させたところ、完全一致の場合に粒子の凝集が起こり、液の白濁が生じた。しかし、わずか一塩基だけを変異させたものでは、この現象は起こらず、透明を維持していた。この現象は、DNA 修飾金ナノ粒子でも起こることがわかった。この金ナノ粒子は凝集すると溶液の色が赤色から青色へ変化するため、目視による SNP s 診断が容易になる。

この技術は、また、無動力マイクロ流体デバイスと組み合わせると、PDMS の壁にこの粒子が堆積し、部分的な色相変化となって観察される。この方法を用いると、簡易で高感度な診断の可能性がある。

e) １分子蛍光イメージング

生体分子を１分子レベルで観測することは、従来が集合体の平均で表され、その中で隠れていたものが明らかになってくることにつながる。例えば、生物分子モータが、１個の ATP を加水分解する間に、何回力を発揮するかというような回答を得るためには、不可欠である。

１分子計測の方法に関しては、STM 等の技術により、ナノテクノロジーやバイオテクノロジー分野に貢献をした。しかし、生きた生体分子の観察には、時間がかかりすぎるという欠点がある。そこで、蛍光色素と結合させ、蛍光顕微鏡で観測する方法が見いだされ、使われるようになったが、バックグラウンドの低減が課題として残っている。そこで、観測したい領域の蛍光色素を局所的に励起する必要があり、エバネッセント場を利用する蛍光法が開発された。この方法は NSOM（近接場走査型光学顕微鏡）であり、STM や AFM と組み合わせても使用される。しかし、生物などを捉える場合に、速度が問題であり、その解決として全反射によるエバネッセント照明を見る方法が開発され、市販されている。この欠点は、照明が垂直方向にしか局所かできなかったことにあるが、ナノ開口技術によって平行方向への局所かが可能となり、数μM での濃い状態の観察ができるようになった。光学顕微鏡の分解能が回折限界があり、100nm 以下のものが得られていなかった。分解能では X 線顕微鏡（集光が難しい）、電子顕微鏡（真空中）、STM,AFM,SNOM（表面付近のみ）などがあるが、それぞれ問題が存在している。しかし、最近では、２波長励起や SPR イメージングなどの新しい技術も開発されてきて

いる。細胞内に蛍光色素を導入する場合の問題点もあり、細胞インジェクトの際に、細胞損傷が起こる問題に対しては、集束イオンビームによるキャピラリーインジェクションや、小さな穴に入れると細胞がその穴をふさぎ活動するセミインダクト細胞の利用なども注目される。また、生体観測をするためには蛍光色素が退色しにくいことが必要で、これに対しても量子ドットなどの技術が発表されている。望みの位置に、生体分子の活性に影響を与えず、退色のしない蛍光色素を導入する技術の開発が、今後、この分野の鍵を握る。

５－（２）

訪問先：理化学研究所中央研究所

面談者：武内ナノ物質工学研究室 武内一夫主任研究員

訪問者：齋藤、古川、平井、原田、後藤、戸野塚（事務局）

実施時期：平成 18 年 2 月 1 日

a）武内研究室概要

武内研では、元々レーザ利用ウラン濃縮を行っていたが、その時のニーズが様々な技術を生み出している。６フッ化ウランにレーザ照射を行うと５フッ化ウランとなるが、これが、超微量粒子（ナノ粒子）を形成する。これを測定したいという要求が DMA（ Differential Mobility Analyzer）の開発につながった。

現在、この研究室ではナノ物質の選別技術とその応用、サイズ選別をしたクラスター、ナノ粒子の成長過程研究、ナノインテグレーション技術を活用した新しいナノデバイス、ナノ集合体、ナノコンポジットの開発を行っている。特に、フラーレン・高分子系複合材料の開発などで、一定の成果を得ており、さらなるナノインテグレーション研究とナノ操作技術開発の強化に努めている。研究成果に対しては実用化と社会還元にも力を入れており、企業との共同研究の他、理研ベンチャー（ワイコフ科学（株））を立ち上げ、協力体制で研究を進めている。

b) DMA（微分型静電分球器）

DMA の原理は荷電されたナノ粒子を電場を利用して、一定の粒子径で分球するものである。すなわち、図において、二重円筒の上方からシースガスを一定流量で流し、外筒の

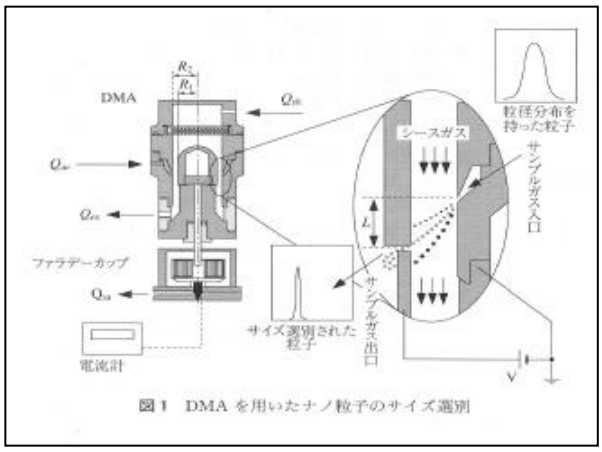


図1　DMA を用いたナノ粒子のサイズ選別

ナノ粒子の選別

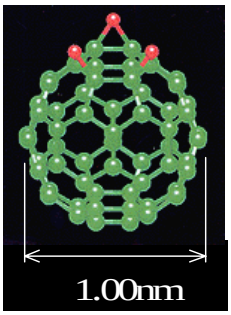
開発された装置

側面円周上のスリットから、ナノ粒子を含む試料を一定流量で供給する。外筒、内筒の間に 10V～10kV 程度の直流電圧を印加する。試料ガス中のナノ粒子は、平衡荷電装置を通過する際に、アメリシウム 241 にてイオン化され、二重円筒部に導かれる。この粒子が、シースガスによって下方向の力、静電気力によって内筒方向への力を受ける。大きな粒子ほど下方に流されるため、電圧を一定にすることで、特定の粒子径のみを内筒のスリット面から取り出すことが可能となる。この粒子は内筒の下方に取り付けたファラデーカップ電流計に導かれ、電荷粒子密度が測定される。サイズ毎の平衡荷電率は既に知られており、これらからあるサイズのナノ粒子の全密度が求められる。

従って、電圧を一定にすると、その電圧に応じた粒子数を数えることができ、設定電圧を次々と変えて測定を繰り返すことで、粒度分布を求めることができる。

この応用として、シリコン球やプラスチック材料の分球や、大気中浮遊物質のナノオーダー計測、分球によって得られた粒子の成分分析など、多方面への応用が期待される。

c) ナノサイズ標準としてのフラーレン物質の検討



DMA を使ったナノサイズ計測は、電圧や流速を制御することで一定の粒径を得ることが可能であるが、これの実証をしようとしても標準を得ることが難しい。そこで、球形粒子として知られているフラーレン C60 に着目し、この検討を行った結果、粒子の発生条件によらず一定の粒径を示した。粒径の見積もりは 1.00nm であり、非常に優れた粒子径標準となりうる。

５－（３）

訪問先：理化学研究所中央研究所

面談者：理研認定ベンチャー　（株）フューエンス　加藤廣取締役副社長他１名

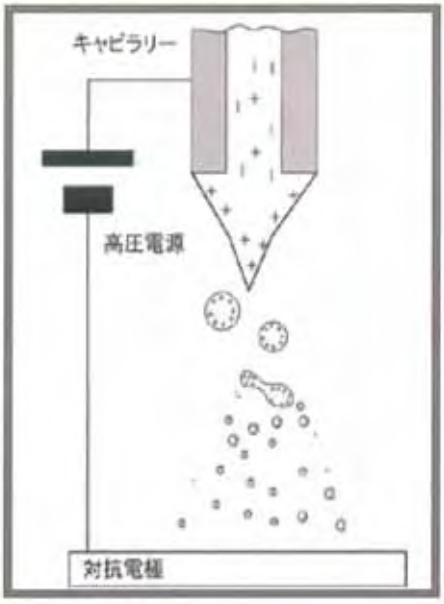
訪問者：齋藤、古川、平井、原田、後藤、戸野塚（事務局）

実施時期：平成 18 年２月１日

a）概要

フューエンス社はゲノミックス・プロテオミックス分野における医薬品、診断薬や環境因子の分析等を対象とし、NY 大学、理化学研究所、東京工業大学、東京大学及び STR 社の共同研究成果を活用する目的で設立され、理研ベンチャーの認定を受けた。事業は３つの独自技術を軸に、加工・分析装置とマイクロ流体チップ製品を販売すると共に、これらの技術を活用した創薬事業を展開している。独自技術はエレクトロスプレーデポジション（ESD）法を中心に、メカノケミカル（MC）法、マイクロ流体チップ技術を展開している。

b）エレクトロスプレーデポジション（ESD）法

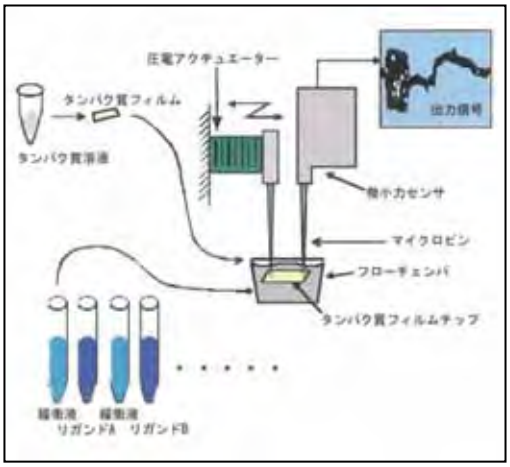


試料を細い細管（キャピラリ）に入れ、高電圧をかけると、静電的な力によってキャピラリ先端から試料が噴霧される。噴霧された液滴は、荷電されており、液同士の静電的な反発によって更に微細な液滴に分裂し、瞬時にナノサイズの乾燥した粒子や繊維となる。体抗電極上に基板または基板上に穴の空いたマスクを設置することで、任意に非常に薄い薄膜を生成することができる。試料をいろいろと変えることで多層の薄膜を作ることができる。下辺のステージを動かすことで広い面積に均一に噴霧することも可能である。また、マスク形状を選択することで、マイクロメートルの大きさのデポジット作成も可能となる。

厚さは 10nm～の均一薄膜の作成が可能で、バイオセンサーやマイクロパターニング、蛋白チップなどへの応用がなされている。

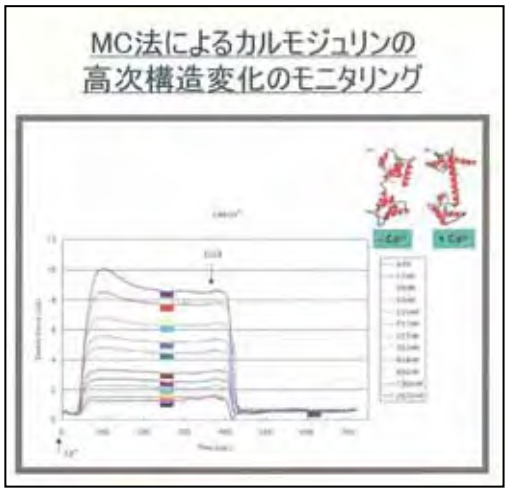
c) MC 装置

タンパク質フィルムの一方に微小力センサー、他方にピエゾアクチュエータのピンを刺し、張力をモニタリングしながら、調べたいサンプル溶液を灌流する。フィルムのタンパク構造が変化した場合は、フィルムの張力変化となってあらわれる。ピエゾアクチュエータを使うとフィルムの硬さもモニタリングすることができる。溶液濃度を変化させることによって、結合定数の計算も可能である。



d) マイクロ流体チップ

ESD 技術とマイクロ流体チップを組み合わせ、多サンプル中の複数抗原の同時測定が可能となる。PDMS 基板上に数μmの異なった抗体のラインを引き、流路を切ったチップを貼り合わせることで、簡単に目的チップが作成される。これによって従来の ELISA に比較し、サンプル量や反応時間を飛躍的に減らすことが可能である。また、ESD によるマイクロパターニングも可能で、マイクロ流体チップと合わせて様々な形のマイクロチップ作成が可能である。



５－（４）

訪問先：理化学研究所中央研究所

面談者：河田ナノフォトニクス研究室　河田聡主任研究員他

訪問者：齋藤、古川、平井、原田、後藤、戸野塚（事務局）

実施時期：平成 18 年 2 月 1 日

河田主任研究員は大阪大学教授も兼任しており、当日は TV 会議システムを使い、大阪大と結んでのヒアリングとなった。河田ナノフォトニクス研究室は、光でナノ構造を制御するナノフォトニクスを共通として、大阪大学では DNA や Cell 等のバイオ系を対象としたバイオフィとニクスの研究を進めている。光は、見る、分析する、加工する、そして操作をするという一

連の流れの中で研究を進めている。理研ではナノフォトニックデバイスを進めており、特に、金属をターゲットとしたナノ構造の創設を進めている。金属内には自由電子があり、ナノスケールで加工すると光が出てくる。これをプラズモニクスと称しているが、このプラズモンをナノスケールで制御することができれば、自然界には存在しないメタマテリアル（超物質）を作り出すことができる。日本ではまだまだであるが、欧米では急速に発展している分野である。

分析でいうならばプラズモニックな構造は、例えば近接場顕微鏡へと応用ができる。金属のコーンに光を当てると、電子が揺さぶられ、強い光の場が生じる。これを目的物質に近づけると、分子共鳴振動等でラマン光が出る（表面増強ラマン)。これを使うと感度の高い分子イメージングが可能になる。この基本特許は河田研が持っている。カーボンナノチューブ、DNA,歪みシリコン、量子ドットなど、ナノレベルのものを光計測することが可能である。また、光合成、光重合、光異性化などの技術と非線形なプロセスを組み合わせることでナノレベルの金属構造の創設ができる。

研究室の紹介試料から研究室での研究内容を見ると、3次元多層テラバイト光メモリの開発、プラズモニックバンドギャップデバイス、キラルナノフォトニクス、左手系ナノフォトニクス／薄い金属層を用いた近接場イメージング、近接場ナノフォトニクスなどの研究が紹介されている。研究室の見学では第二次高調波顕微鏡などの説明を受けた。

また、TV 会議システムの中で河田主任研究員と先端機器開発等に関しての意見交換を行ったので、それを列挙する。

①先端機器開発に当たっては二つの問題がある。第一にはこれらの技術は物理／エンジニア系のみではできず、また、化学／生物系では作り出す手法を持っていない。従って異なる分野の結合が必要である。第二には先端機器のマーケットが最初は非常に小さく、マーケット開拓から必要となる。日本では大企業量産型ビジネスであり、採算が見えないものへの参入は難しい。アメリカはガレージ少産型ビジネスが成り立っており、この社会的構造の問題を解決していかない限り、日本でのベンチャー育成は難しい。また、購入する側のリスク、例えば小規模会社はつぶれてしまう、といったものへのガードが堅すぎる面があり、作ることに対する支援はあっても、その後の支援プログラムはない。日本ではまだ新しいものを取り入れていく社会的土壌は育ってないと感じる。

②ベンチャービジネスに対する投資を、ベンチャーファウンドではなく、企業が積極的にやるべきである。先端開発には失敗がつきものであるが、大きな企業は失敗すると影響は大きい。しかし小さな組織で責任を持たせたヒトにリスクを負わせればいいのであって、この意味で企業はもっとこの小さな組織に投資をすべきである。このような組織の使い分けが必要である。

③光計測は今後重要な計測方法となる。バイオを対象にした場合に、ナノとバイオはスケールが同じ世界となる。ただ、バイオを扱う場合は、試料の減圧ができない、強いエネルギーなどでダメージを与えられないなどの問題があり、光計測が非常に有効となる。唯一の欠点として分解能の問題があったが、最近では解決されつつあり、十数ナノメートルまで見ることが可能になってきている。ナノレベルで構造を作る／ナノ技術の制御・加工技術とバイオアプリケーションをつなぐものとして光があり、ケミカルプロセスなしでの計測が出きれば、飛躍的に科学が発展すると考える。

④シーズ、ニーズを考えた場合、当研究室はシーズから入ってはいるが、ニーズのないシーズはやるべきではない。このニーズを作り出すことが必要であり、分野の壁をとり払う必要がある。理化学研究所のすばらしい点は、この分野の壁がないことであるが、大学などは教育が壁を作っており、壁中心の組織となっている。

⑤文科省の先端技術機器開発プロジェクトに関しては、プログラムとしてはあるべき姿であると思っている。しかし、最後が助成となっており、従来型の助成研究と変わらない部分が多い。これは、プログラムを作った側と審査をする側にギャップがあり、また、文科省と研究者の間にも考え方のギャップがあるのではないか。最終的にはものとして世に出すことが肝心であり、論文数の数ではなくマーケットまで持って行くことが重要である。

以上、河田主任研究員の率直なご意見を伺うことができた。

６．まとめ

今回の国内調査結果を下記の表　　にまとめた。

上記の調査報告にあるように多くの研究室が複数の研究開発テーマに携わっているが、この表では、研究概要、開発された計測分析技術、分析システム等の項目は代表的なものを挙げた。特に、「開発された計測分析技術、分析システム／デバイス」の項は、主に今回、調査のため訪問した際伺った内容を中心にまとめた。

これらの調査結果から、各研究室において糖鎖解析システム、バイオセンサー、ナノケミカルプローブ、次世代環境分析技術、ナノ物質計測、ナノフォトニクスの開発等、バイオ、環境、ナノ材料分野における先端的研究のために必要となる次世代計測分析技術／分析システム・デバイスの研究開発がなされていることがわかる。今後これらの研究開発が国際競争力の強化の観点からも強力に推進されることが望まれる。

表1　国内調査結果

組織名	（独）産業技術総合研究所	（独）産業技術総合研究所	（独）産業技術総合研究所	（独）産業技術総合研究所
部署名	糖鎖工学研究センター：糖鎖遺伝子機能解析チーム	バイオニクス研究センター：糖鎖系情報分子チーム	界面ﾅﾉｱｰｷﾃｸﾄﾆｸｽ研究センター	生物機能工学研究部門：バイオセンシング技術研究グループ
面接者	亀山主任研究員他	和泉研究員	二又主任研究員	丹羽副研究部門長
研究概要	糖鎖遺伝子機能解析のための糖鎖微量迅速分析システム開発	糖鎖を利用したセンサーチップ	単分子感度とナノメータ分解能を持つ振動分光法	生体分子・有機分子を用いたセンシング素子の開発
対象(応用)分野	研究開発・病気の早期診断・再生医療	バイオテロ対策、毒素検出	固/液界面の構造変化の観察、燃料電池触媒他	環境、医療福祉、バイオプロセス分野
開発された計測分析技術・分析システム/デバイス)	MALDI-IT-TOF-MS による糖鎖解析システム・糖鎖遺伝子ライブラリーの構築	SPR センサーによるベロ毒素、リシンの高感度検出、・金ナノ粒子による糖鎖蛋白質の簡易検出	高感度SERS：増強感度 10^{10}-10^{11})、 高分解能全反射近接ラマン：（30-50nm 分解能 ）	高感度ペプチドホルモンセンサー：BNP 40ppt 検出

表2

組織名	（独）産業技術総合研究所	マイクロ化学プロセス技術研究組合	慶応義塾大学 理工学部	東京大学 大学院理学系研究科
部署	環境管理技術研究所、計測技術研究グループ	マイクロチップ技術研究	鈴木研究室	梅沢研究室
面接者	田尾副部門長	北岡部長他	鈴木教授他	梅沢教授他
研究概要	次世代環境分析技術の開発	マイクロチップを用いた各種分析システムの開発	機能性分子の分子設計技術や電気化学測定技術をベースにした次世代計測・分析システム	タンパク質を用いた発現型蛍光・化学発光プローブの開発、生体シグナル伝達分子解析手法の構築、単分子レベルのシーケンシング
対象(応用)分野	環境診断、生体有害性評価、	環境、医療、バイオ	バイオ、医療、環境	バイオ、創薬、生理学、医科学
開発された計測分析技術・分析システム/デバイス	CE-MALDI-TOF-MS による環境微生物の分離・同定方法,水晶振動子と分子認識を用いた小型有害化学物質ｾﾝｻｰ、GC-ICP-MS 分析システム	ガス分析システム、アレルギー分析システム、血液成分分析システム他、小型流体制御デバイス、	マルチ蛍光プローブによる細胞内多成分同時イメージング、近接場、電気化学、原子力間の３モード同時測定用プローブ電極、質量分析プローブによる網羅的分析、環境用センサー	高感度細胞内 NO 測定用発現型プローブ、 分子 STM による DNA 解析

表3

組織名	(独)理化学研究所　中央研究所	(独)理化学研究所　中央研究所	(独)理化学研究所　中央研究所	(独)理化学研究所　中央研究所
部署	前田バイオ工学研究室	武内ナノ物質工学研究室	（株)フーエンス	河田ナノフォトニクス研究室
面接者	前田主任研究員他	武内主任研究員他	加瀬社長他	河田主任研究員他
研究概要	バイオ計測の新原理・新手法開発、バイオ成分を融合した新物質・新材料創製、生命プロセスの人口的制御、	ナノ物質の選別技術の開発、クラスター、ナノ粒子の成長過程の研究、新ナノ物質の開発	ESD（エレクトロスプレーディポジション）法、蛋白質高次構造変化測定、マイクロ流体チップ技術（開発・販売）	ナノ構造をフォトンで直接に制御するためのブレークの原理と技術開発及びナノ光デバイスへの応用、
対象(応用)分野	バイオ、医療、環境科学	環境、高分子材料、	バイオ、製薬・化学、環境、	バイオ、研究開発
開発された計測分析技術・分析システム/デバイス	自律型マイクロチップによるマイクロチップ電気泳動法、DNA担持金ナノ粒子による一塩基変異の識別法、	DMA（微分型静電分級器)、ナノ粒子計測、	ESD 法による生体高分子、ポリマー溶液を自在にスプレー・デポジットする装置、蛋白質高次構造変化計測装置、マイクロ流体チップ	第２次高調波顕微鏡、３次元多層テラバイト光メモリー、近接場ナノフォトニクス他

４．海外ヒヤリング結果

1. 目的

次世代計測・分析システムに関する米国における状況調査

2. 訪問先

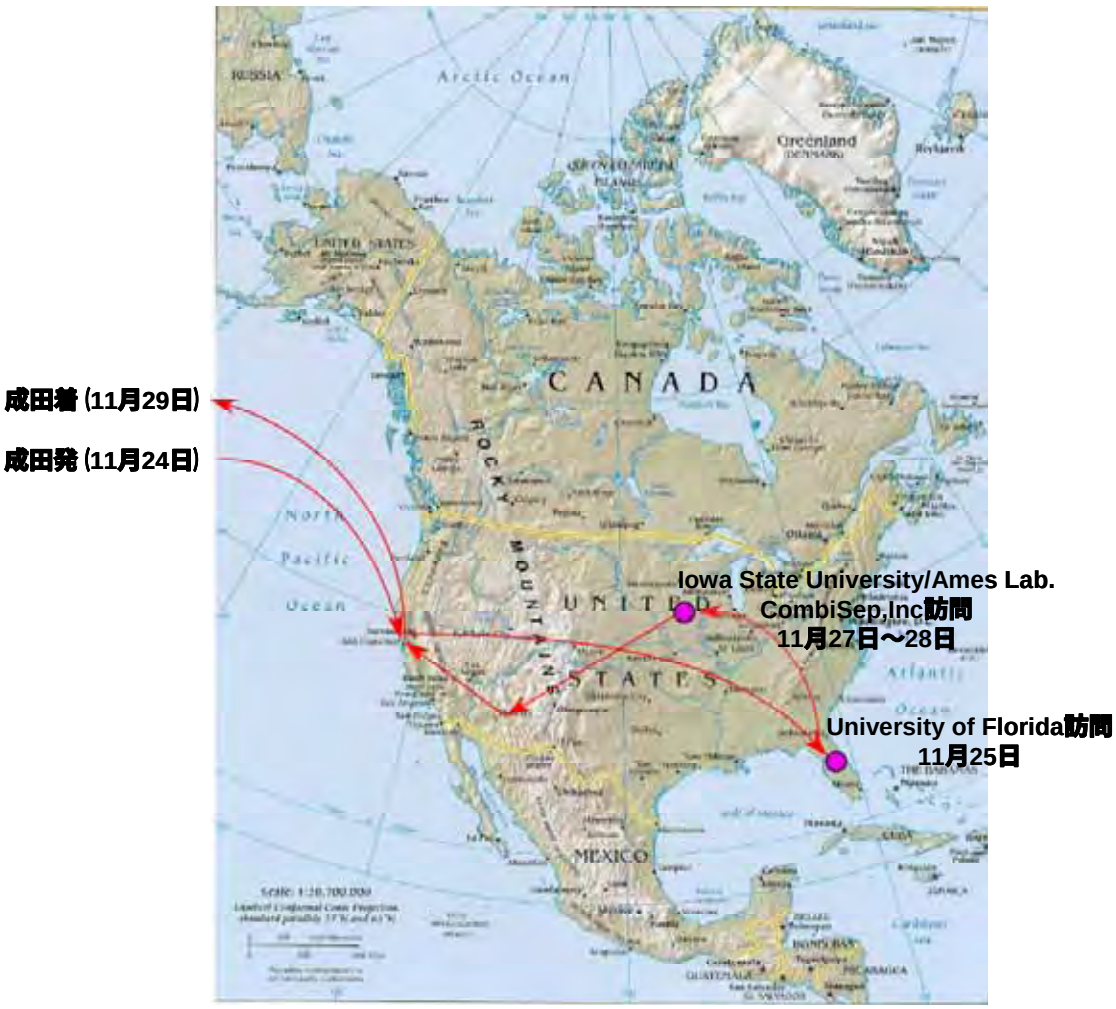
University of Florida、Iowa State University/Ames Laboratory

3. 出張期間

2005 年 11 月 24 日(木) ～ 11 月 29 日(火)

4. 視察内容

次世代計測･分析システムに必要となるシステム化技術に関する米国動向を調査するために、上記日程で University of Florida の 6 研究室と Iowa State University/Ames Laboratory の 6 研究室および Prof.E.D.Yeung（Iowa State University/Ames Laboratory）のマルチキャピラリー検出技術を基に設立された CombiSep,Inc を訪問し、意見交換および研究室見学を行ったので報告する。短期間で長距離を移動し、13 の訪問先で調査を行うハードスケジュールであったが、非常に興味深い議論をすることができ、大変有意義な訪問調査であった。以下に、日程に沿って訪問先について報告する。



訪問調査スケジュールおよび訪問先

University of Florida
Department of Chemistry
Analytical Division

University of Florida, Department of Chemistry, Analytical Division（Division Head：Prof.Winefordner）は13研究室から構成されている。その中からProf.Martin, Prof.Yost, Assistant Prof.Cao, Dr.Powell, Prof.Tanを訪問し、意見交換および研究室見学を行った。また、Prof.Tanの紹介で、同大学のDepartment of Mechanical & Aerospace EngineeringのAssociate Prof.Fanの研究室見学も行った。

Professor Charles R.Martin

Prof.Martin は、ナノマテリアルを利用した生体模倣系システムに関する研究に取り組んでいる。イオンチャネルをモデルにした円錐形の金ナノチューブ内にたんぱく質を固定化したデバイスを作製し、Ca イオン等の電気化学検出の例を紹介した。同デバイスによるタンパク質の分離についても紹介した。

Prof.Martin による Lab Tour

Professor Richard A.Yost

Prof.Yost は不在であったため、ドクターコースの学生の Chris Hilton により、研究内容の説明を受けた。Prof.Yost は Mass Spectrometry に関する装置開発、基礎、応用の研究を行っている。現在は、クロマトグラフィ/（MS/MS）の開発、細胞組織中に存在する薬物や生体分子のイメージングするための laser microprobe MS/MS システムの開発、NASA のアプリケーションでポータブルイオントラップ MS/MS の開発などに取り組んでいる。

Hilton 氏による Lab Tour

Assistant Professor Y.Charles Cao

Assistant Prof.Cao は、タンパク質などの生体分子の分析用マーカー（ナノ材料：量子ドットやナノクリスタルなど）に関する研究を行っている。ナノクリスタルの結晶成長、ナノクリスタルの表面改質、バイオマーカー等について紹介した。

Scientist David H.Powell

Department of Chemistry には、Mass Spectrometry Services というものがあり、Dr.Powell はそこの責任者である。学内の依頼分析だけでなく、フロリダ州にある 9 大学（？）から依頼分析を受けている。その他に新しい質量分析法およびその応用に関する研究も行っている。装置としては、Bruker Apex II FT-ICR、Bruker MALDI-TOF、Finnigan MAT98Q Hybrid Sector、

Finnigan LCQ-Ion Trap、Finnigan GCQ-Ion Trap など多数の質量分析計を有しており、用途によって使い分けている。質量分析に関しては 60 年以上の経験と三人の質量分析を専門としている研究員（Ph.D）が常駐しており、他では分析が困難な資料に対しても対応できるようだ。

Professor Weihong Tan

Prof.Tan は、バイオナノテクノロジーをキーワードにして、様々な研究に取り組んでいる。研究室は、①Bio nanotechnology、②Neuro science、③Molecular Engineering の 3 つのサブグループから構成されており、それぞれのサブグループには以下のような研究テーマがある。

① ナノ粒子、ナノ粒子をプローブとした DNA 検出、ナノ粒子標識抗体を利用したバクテリア検出、量子ドット
② グルタミン酸検出、組織中の乳酸検出およびイメージング、NO センサー、単一神経細胞内の遺伝子プロファイリング
③ プロテオミスのためのアプタマーデザイン、がんタンパク質モニタリング、単一 DNA ナノモーター、情報伝達、Molecular Beacon

これらの成果は JACS、PNAS、Nano Lett.、Angewandte Chemie Int.Ed.、Anal.Chem.、Science などのジャーナルに掲載されており、質の高い研究を行っている。

Assistant Professor Z.Hugh Fan

Assistant Prof.Fan は、University of Alberta（Prof.D.J.Harrison）で Ph.D を取得し、ACLARA BioSciences Inc.などを経て、2003 年に現職となった。Univ.of Alberta では、世界で最初のチップを用いたキャピラリー電気泳動分離に関する論文（D.J.Harrison, K.Fluri, K.Seiler, Z.Fan, C.S.Effenhauser, A.Manz, Micromachining a miniaturized capillary electrophoresis-based chemical analysis system on a chip, *Science*, **261**, 895 (1993).）の共著者となる仕事を行った。ACLARA BioSciences Inc.は、現在はマイクロチップの研究開発を行っていないが、Prof.Fan が在籍していた当時はポリマーチップ開発に精力的に取り組んでいた。このようなバックグランドを持つ Prof.Fan の研究室では、ポリマー基板をベースにしたマイクロフルイディクス、バイオ MEMS、センサーなどの開発に取り組んでいる。

Iowa State University/Ames Laboratory

Iowa State University の分析部門は米国の中でも強力なスタッフを有しており、今回訪問した Prof.Yeung と Prof.Armstrong は Anal.Chem.誌の Associate Editor でもある。また、訪問した Prof.Yeung、Prof.Armstrong、Prof.Porter、Prof.Houk は、米国エネルギー省（US Department of Energy：DOE）の Ames Lab.の研究員も兼任している。その他に Assistant Prof.Badman と Dr. McClelland を訪問した。また、Prof.Yeung の技術を基に設立されたベンチャー企業の CombiSep Inc.を訪問した。

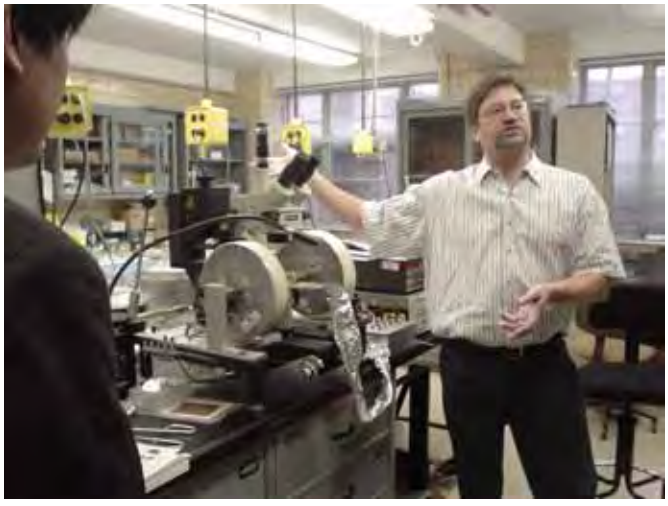
Professor Edward S.Yenug

Prof.Yeung は、世界的にも著名な分光分析の研究者で、単一分子検出、ハイスループットキャピラリー電気泳動分析などで顕著な業績を上げている。今回の訪問では、微分干渉顕微鏡を用いた無標識単一 DNA 検出、新しいマトリックスを用いたレーザー脱離イオン化質量分析法、コンビナトリアルライブラリーを用いたタンパク質の結晶化などについて紹介を受けた。最近のトピックスとして、同一のタンパク質から二つの異なる結晶を作ることができることを見出した（Nature に投稿準備中)。

レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析装置

Professor Marc D.Porter

Prof.Porter は、（固/液界面）表面分析、分光電気化学、分析装置の小型化をメインテーマにして、様々な応用研究を行っている。今回の訪問では、表面増強ラマン散乱法を利用した免疫分析、磁気効果を利用した検出法（？)、オンチップ液体クロマトグラフィを紹介した。写真は磁気効果を利用した検出法について紹介している様子だが、検出原理ついては理解する



Prof.Porter による Lab Tour

ことができなかった。

Professor Daniel Armstrong

University of Texas at Arlington

Prof.Armstrong は、米国を代表する分離分析の研究者で、キラルカラムの実用化なども行っている。研究室は現在メインテーマとして、①キラル分離、②バクテリアのキャピラリー電気泳動分離、③イオン性流体を利用した分離法、に取り組んでいるとのことであった。次世代の分離分析装置に望まれる仕様について、Prof.Armstrong に質問したところ以下の回答であった。

①液体クロマトグラフィー	小型化、低価格化
②ガスクロマトグラフィ	？
③キャピラリー電気泳動	LC や GC のような実用化（操作性や簡便性の向上）

Prof.Armstrong は、2006 年から研究室ごと University of Texas at Arlington に移るということで、訪問時は引越の準備を行っていた。

Professor Robert Samuel Houk

Prof.Houk は、ICP-MS を利用して微量金属等の分析をベースにして、生化学、地質学、鉱業、材料化学、原子力などの応用研究を行っている。ICP の Instrumentation に関する課題は、「小型化」とおっしゃっていた。

Assistant Professor Ethan R.Badman

Assistant Prof.Badman は、2003 年に Iowa State Univ.に着任し、質量分析をベースにして、たんぱく質の構造、タンパク質-タンパク質の相互作用の研究を行っている。測定装置が完成（現在も開発中）し、現在データを取り始めたという状況であった。

イオントラップ-イオンモビリティ- TOF 装置

Dr.John McClelland

Dr.McCelland は、光音響分光分析の研究者で、自身の成果を基に、ベンチャー企業（MTEC Photoacoustics, Inc.）から製品化（FTIR のオプションとして光音響検出器）も行っている。現在の研究テー

マは、①光音響分光分析、②Transient Infrared Emission Spectroscopy、近赤外分光分析、である。

Combisep Inc.,

Combisep Inc.は、Prof.Yeung の研究成果、UV 検出器を用いたマルチキャピラリー電気泳動システムをベースにした装置の製造・販売およびそのアプリケーション開発を行っているベンチャー企業である。Iowa State University 内のインキュベーションエリア（？）にオフィス兼研究およびアセンブリを行う事務所がある。同社が製造販売している装置は、日本では三和通商（株）が代理店となり、販売している。

本調査では、短時間でなるべくたくさんの研究状況が掌握出来る様に、複数の分析化学教室で多様な研究を行っているフロリダ州立大学とアイオワ州立大学を訪問して調査を行った。今回の調査を纏めると次表のようになる。

表1　国内調査結果

組織名	University of Florida	University of Florida	University of Florida	University of Florida
部署名	Department of Chemistry, Analytical Division	Department of Chemistry, Analytical Division	Department of Chemistry, Analytical Division	Department of Chemistry, Analytical Division, Mass Spectrometry Services
面接者	Charles R. Martin 教授	Chris Hilton（博士課程：Richard A. Yost 教授）	Y. Charles Cao 助教授	David H. Powell 博士
研究概要	ナノマテリアルを利用した生体模倣系システムの開発	新しい質量分析システムの開発	高機能ナノクリスタルの合成と応用	新しい質量分析方およびその応用
対象(応用)分野	生体試料の高性能分離・高感度検出	細胞組織中の薬物や生体分子のイメージング	バイオ分析	生体関連物質の分析
開発された計測分析技術・分析システム/デバイス)	カーボンナノチューブを利用した電気化学検出デバイス	クロマトグラフィ（MS/MS)、レーザーマイクロプローブ MS/MS、ポータブルイオントラップ MS/MS	生体標識用マーカー	SPR-MS

表2

組織名	University of Florida	University of Florida	Iowa State University/Ames Laboratory	Iowa State University/Ames Laboratory
部署	Department of Chemistry, Analytical Division	Department of Mechanical & Aerospace Engineering	Department of Chemistry	Department of Chemistry
面接者	Weihong Tan 教授	Z. Hugh Fan 助教授	Edward S. Yeung 教授	Marc D. Porter 教授
研究概要	バイオナノテクノロジーを利用した分析技術の開発	ポリマーチップを用いたマイクロフルイディクス、バイオMEMS、センサー	キャピラリー電気泳動を用いた高感度検出法の開発	表面分析、分光電気化学、分析装置の小型化
対象(応用)分野	バイオ、医療	医療、バイオ	バイオ、医療	バイオ、医療、環境
開発された計測分析技術・分析システム/デバイス	ナノ粒子をプローブとした DNA 検出、ナノ粒子標識抗体を利用したバクテリア検出、量子ドット、組織中の乳酸検出およびイメージング、単一神経細胞内の遺伝子プロファイリングプロテオミスのためのアプタマーデザイン	バイオテロ等の病原菌の検出しすてむ	微分干渉顕微鏡を用いた無標識単一 DNA 検出、新しいマトリックスを用いたレーザー脱離イオン化質量分析法、コンビナトリアルライブラリーを用いたタンパク質の結晶化	表面増強ラマン散乱法を利用した免疫分析、磁気効果を利用した検出法、オンチップ液体クロマトグラフィ

表3

組織名	Iowa State University/Ames Laboratory	Iowa State University/Ames Laboratory	Iowa State University	Iowa State University/Ames Laboratory
部署	Department of Chemistry	Department of Chemistry	Department of Chemistry	
面接者	Daniel Armstrong 教授	Robert Samuel Houk 教授	Ethan R. Badman 助教授	John McClelland 助教授
研究概要	新しい分離分析技術の開発、バクテリアの電気泳動分離、イオン性流体を利用した分離法	ICP-MS を用いた微量分析	質量分析を利用したたんぱく質の構造解析、タンパク質-タンパク質の相互作用の研究	光音響分光分析、近赤外分光分析
対象(応用)分野	バイオ、医療、環境	バイオ、地球科学、材料化学	バイオ	分光分析
開発された計測分析技術・分析システム/デバイス	高性能キラル分離カラム	ICP-MS	3 イオン源-3 次元イオントラップ-イオンモビリティ-QMS -	光音響検出器

表４

組織名	Conbisep Inc.
部署	
面接者	
研究概要	マルチキャピラリー電気泳動システムの開発およびその応用技術の開発
対象(応用)分野	バイオ
開発された計測分析技術・分析システム/デバイス	UV 検出器を用いたマルチキャピラリー電気泳動システム

５．次世代計測器と経済産業省技術戦略マップ(ロードマップ)について

経済産業省では事業化を見据えた研究開発および導入シナリオに基づき、戦略分野への重点化を図るとともに開発の一体的な取り組みを強化することが必要として技術戦略マップを作成している。平成 16 年から 17 年にかけて以下の 5 分野についての意見交換が行われ、平成１７年度の技術戦略マップが作成された。

１．　情報通信分野
２．　ライフサイエンス分野
３．　製造技術分野
４．　環境・エネルギー分野
５．　ナノテク分野

作成され公開された技術戦略マップにおいて次世代の計測器に関連すると思われる課題、機器の概要、研究開発のテーマなどを表に抜き出し取りまとめた。
以下にその概要を述べる。

情報通信分野においては､今後開発されるであろう電気情報素子が分析機器に関連してくる。特にデバイスや機器類としては、センサーやスマートタグなどである。センサーは小型の環境情報を取得するためのセンサー(温度､湿度､照度など)に加え､人体組み込み向けのセンサー(アルコール濃度、タンパクなど)がロードマップに取り上げられている。スマートタグはセンサーと融合して、センサーのデータの記録や標準化、解析化などへ進むと予想されている。

ライフサイエンス分野においては､創薬診断治療機器､再生医療がキーワードになっている。特に診断および治療機器に関しては、医療計測の目的でさまざまな課題が述べられている。装置は生活習慣病、病院での医療検査などさまざまであるが、遺伝子診断、在宅医療などが中心である。技術の進捗と開発項目を上げると、ゲノム診断装置、タンパク質診断装置、代謝物診断装置、細胞診断装置およびバイオチップがあげられる。マイクロチップに関連するバイオチップは、今後分析機器の小型化が進むに連れて重要な機器になると思われる。それぞれの機器開発においては、小型化、高感度化、および融合化が技術課題となっている。さらに今後重要となる再生医療の分野では、ウィルスなどを完全に検査できる検査デバイスやキット、低侵襲で血液などが採取できる装置、およびイメージング技術(画像化技術)を駆使できるモニタリン

グ装置などが取り上げられている。また、融合技術の事例としては、健康寿命の延命や患者のＱＯＬ向上を目的とした医療技術として診断キット、簡易計測器、ＭＥＭＳを利用した小型の分析機器や人工内臓器などが取り上げられている。

ナノテクノロジー分野においては、上記に述べた技術がさらに小型化されるイメージの分析機器開発が課題となっている。ナノ計測と呼ぶ技術マップにおいては、長さおよび物性を測定する装置、例えば形状、薄膜（膜厚)、微粒子、熱、光、機械的強さなどを測る装置の小型化および高分解能化が取り上げられている。これらはいずれもバイオチップに関連する項目でもある。ナノ計測における需要は特許に関連した調査も報告されている。これによると、ナノ計測に関連する研究者および論文総数は 1993 年の統計開始以来右肩上がりとなっている。特許出願数も増加傾向にある。ナノ計測における最小単位としての原子・分子を直接操る微細化加工技術においては、半導体に関するものであるがディップペンリソグラフィー(光リソグラフィーに替わる２次元超微細加工技術)が取り上げられている。この操作はナノサイズの細い針と反応を行わせる溶液の媒体との接触により、微細加工を行うという技術である。これらは現在開発中であり、どこまで小さく加工できるかが１つの技術開発の重要要素になっている。もう１つは、原子・分子操作により、高集積化される原子スイッチや半導体などである、これらはいずれもバイオチップなどの超微細加工技術とデバイス応用に関連すると考えられている。

最後に、部材分野の技術マップとしては、本調査で取り上げたさまざまな課題がセンサーおよびポータブルな機器としてあげられている。これらはナノ計測に関連する装置開発であり、環境分野においては簡易で迅速な計測法、医療分野においては小型でも高性能な機器を開発することを目的としたテーマとなっている。さらに、グリーンバイオ技術として環境に配慮した機器開発や環境汚染物質に対応できる新しいセンサー開発など、いくつかのグリーンおよびサステナブルサイエンスに関連した技術開発が今後重要になると思われる。また、３章でも取り上げた分析機器のソフトウェアの標準化、融合化およびユビキタス技術による一括管理、データ解析などは今後の重要な機器開発の課題になると考えられる。

ユーザビリティ(ディスプレイ等)分野のロードマップ

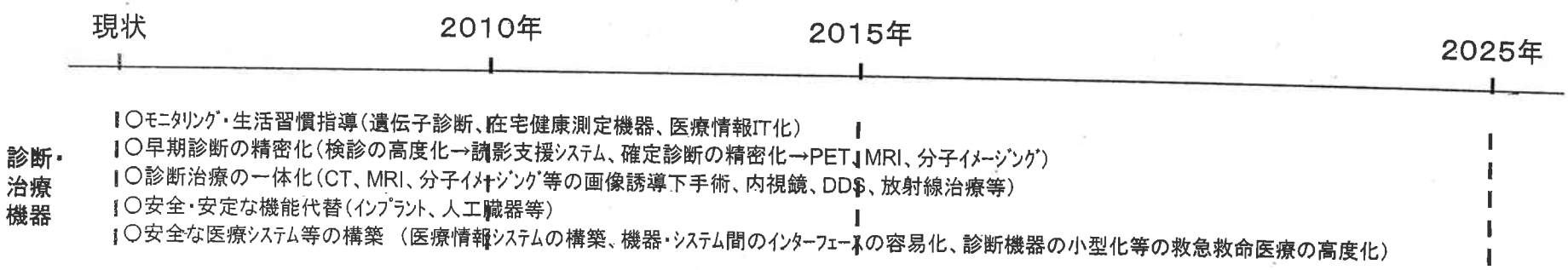
デバイス・機器類

■センサー／スマートタグ

評価パラメータ	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
価格	10,000円	1,000円以下 量産化			100円以下 SoC, MEMS			10円以下 大量生産，標準化（同じハードで多くの機能を実現）		
サイズ	数センチ四方		1センチ四方以下 SoC			1ミリ四方以下 半導体技術のブレークスルー，MEMS，SoC			100ミクロ四方以下 ナノテク	
動作時間	数ヶ月	数年 低消費電力無線通信技術・低消費電力ソフトウェア技術			数十年 バッテリと自己発電技術のハイブリッド技術			半永久 自己発電技術，自己修復技術		
位置検出精度	超音波：数cm（TDOA） 電波：数m（GPS，電波強度，電波検出範囲）			超音波：数mm（マルチパス，AOA，スペクトル拡散） 電波：数十cm（UWB）				電波：数cm（TDOA，次世代無線技術）		
センサの種類	小型環境情報取得センサ(MEMS) 温度センサ・湿度センサ・加速度センサ・照度センサ・紫外線センサなど					超小型人体組み込み向けケミカルセンサ アルコール濃度センサ・糖タンパクセンサ・アミラーゼセンサなど				
バックエンドシステムのスケーラビリティ	特殊分野におけるスマートタグID解決サーバ（ギガオーダのノード数） ONS，ucode解決サーバ				共同利用のスマートタグID解決サーバ（テラオーダ） ID解決方式の標準化，DHT			センサとスマートタグの融合（ペタオーダ） センサデータの記述等の標準化，DHT		

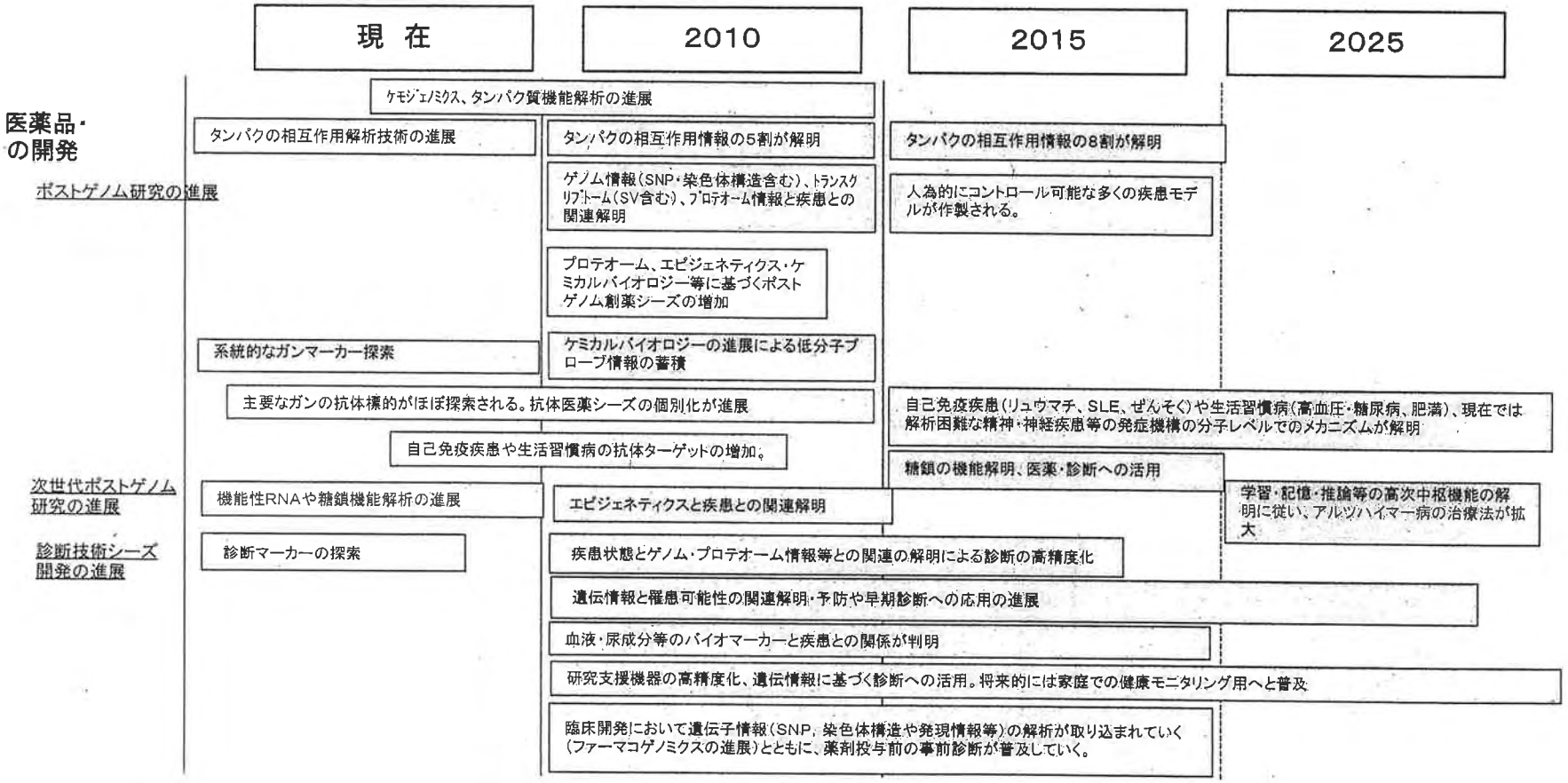
ライフサイエンス分野導入のシナリオ

■研究開発



創薬・診断分野のロードマップ

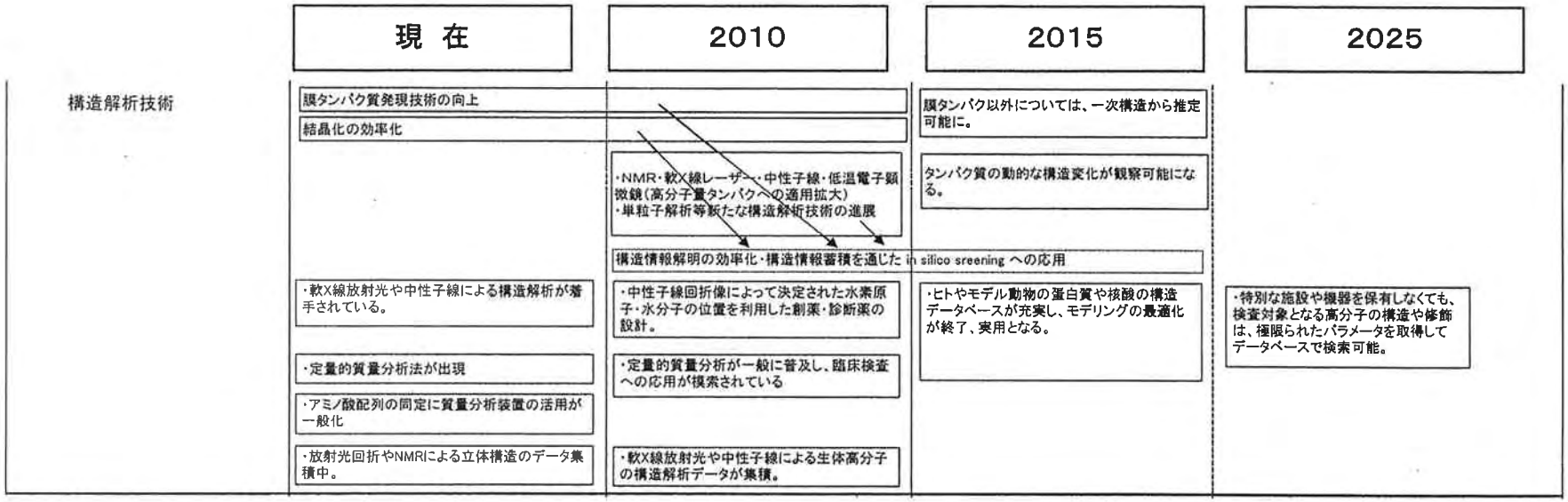
■診断技術の開発



技術進捗

■創薬(診断)

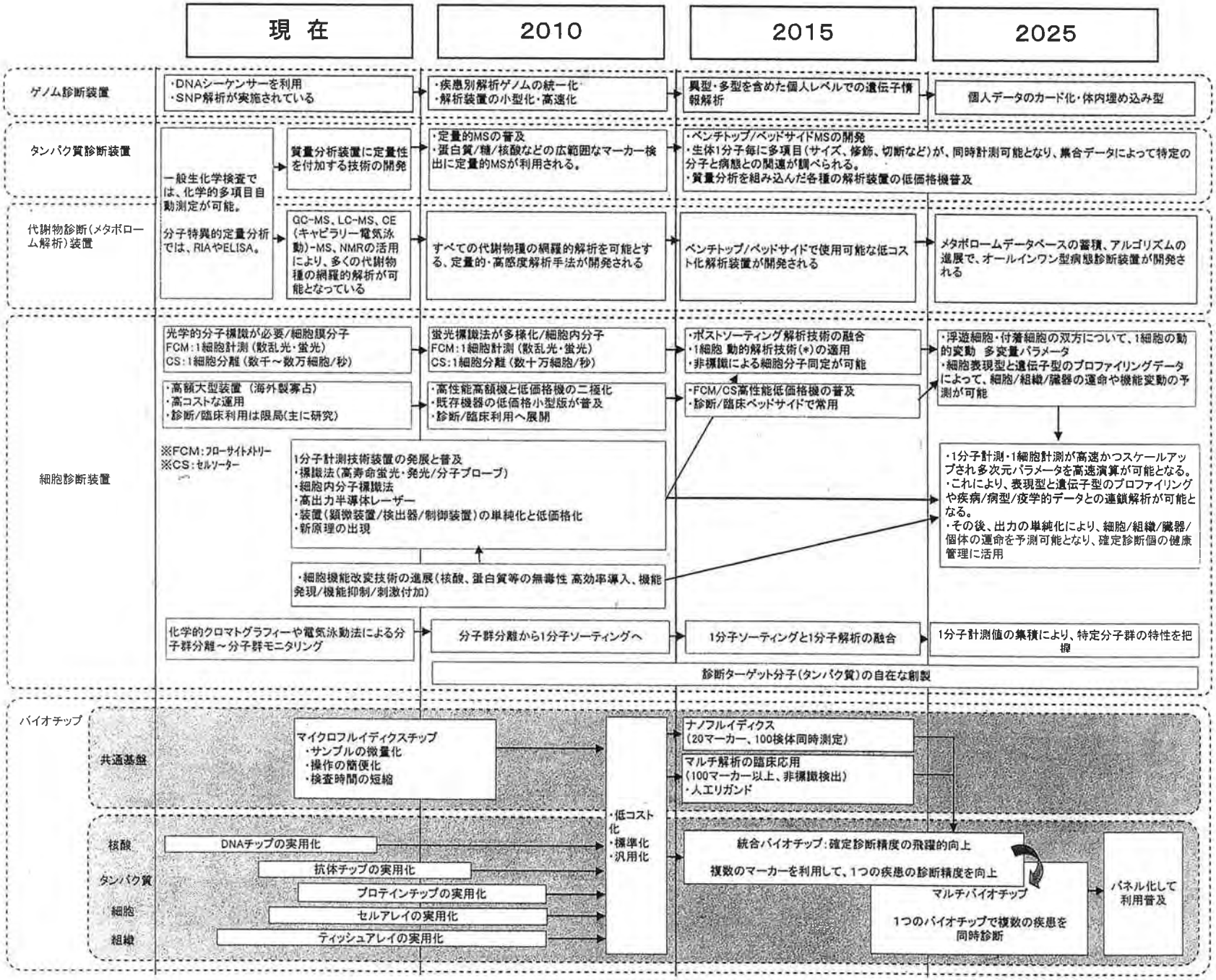
【シーズ探索・ターゲットバリデーション】



技術進捗

■診断

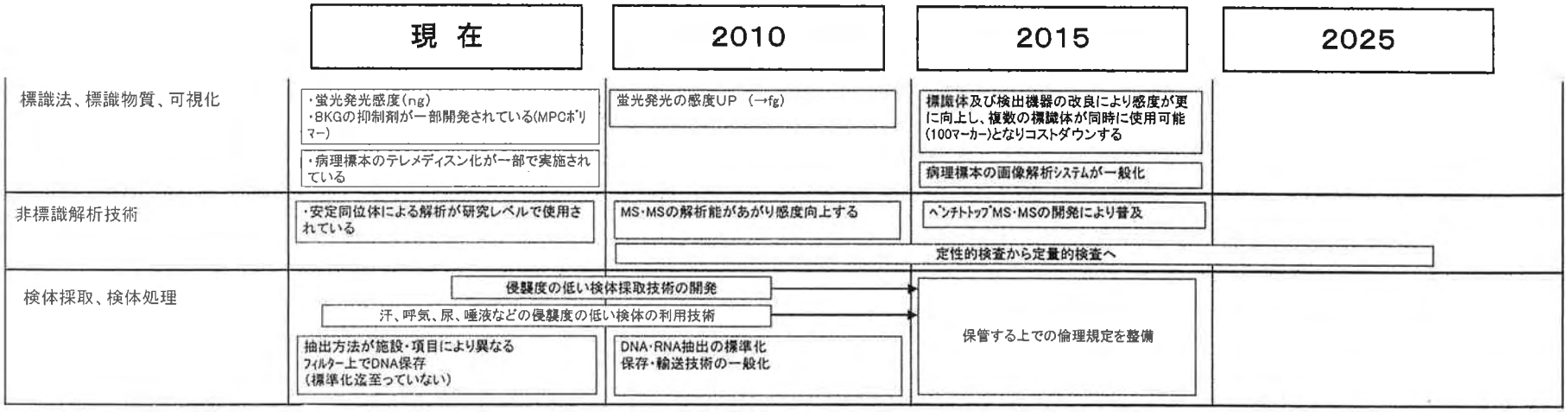
【検査手段の開発】



技術進捗

■診断

【検査基盤】


現 在
2010
2015
2025
標識法、標識物質、可視化
・蛍光発光感度(ng)
・BKGの抑制剤が一部開発されている(MPCポリマー)
・病理標本のテレメディスン化が一部で実施されている
蛍光発光の感度UP （→fg）
標識体及び検出機器の改良により感度が更に向上し、複数の標識体が同時に使用可能(100マーカー)となりコストダウンする
病理標本の画像解析システムが一般化
非標識解析技術
・安定同位体による解析が研究レベルで使用されている
MS-MSの解析能があがり感度向上する
ベンチトップMS-MSの開発により普及
定性的検査から定量的検査へ
検体採取、検体処理
侵襲度の低い検体採取技術の開発
汗、呼気、尿、唾液などの侵襲度の低い検体の利用技術
抽出方法が施設・項目により異なる
フィルター上でDNA保存
(標準化迄至っていない)
DNA・RNA抽出の標準化
保存・輸送技術の一般化
保管する上での倫理規定を整備

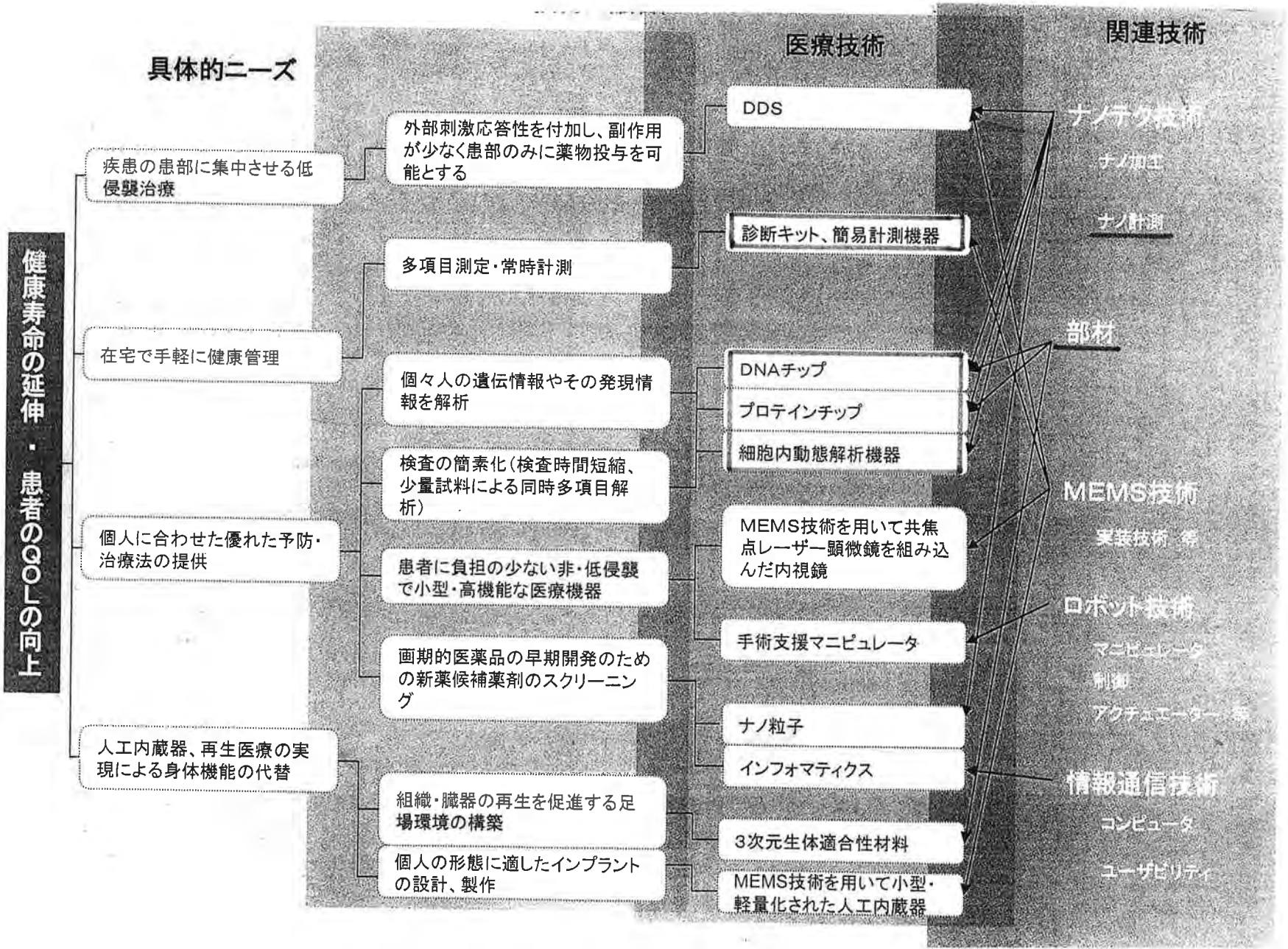
再生医療分野の技術マップと重要技術

術前診断

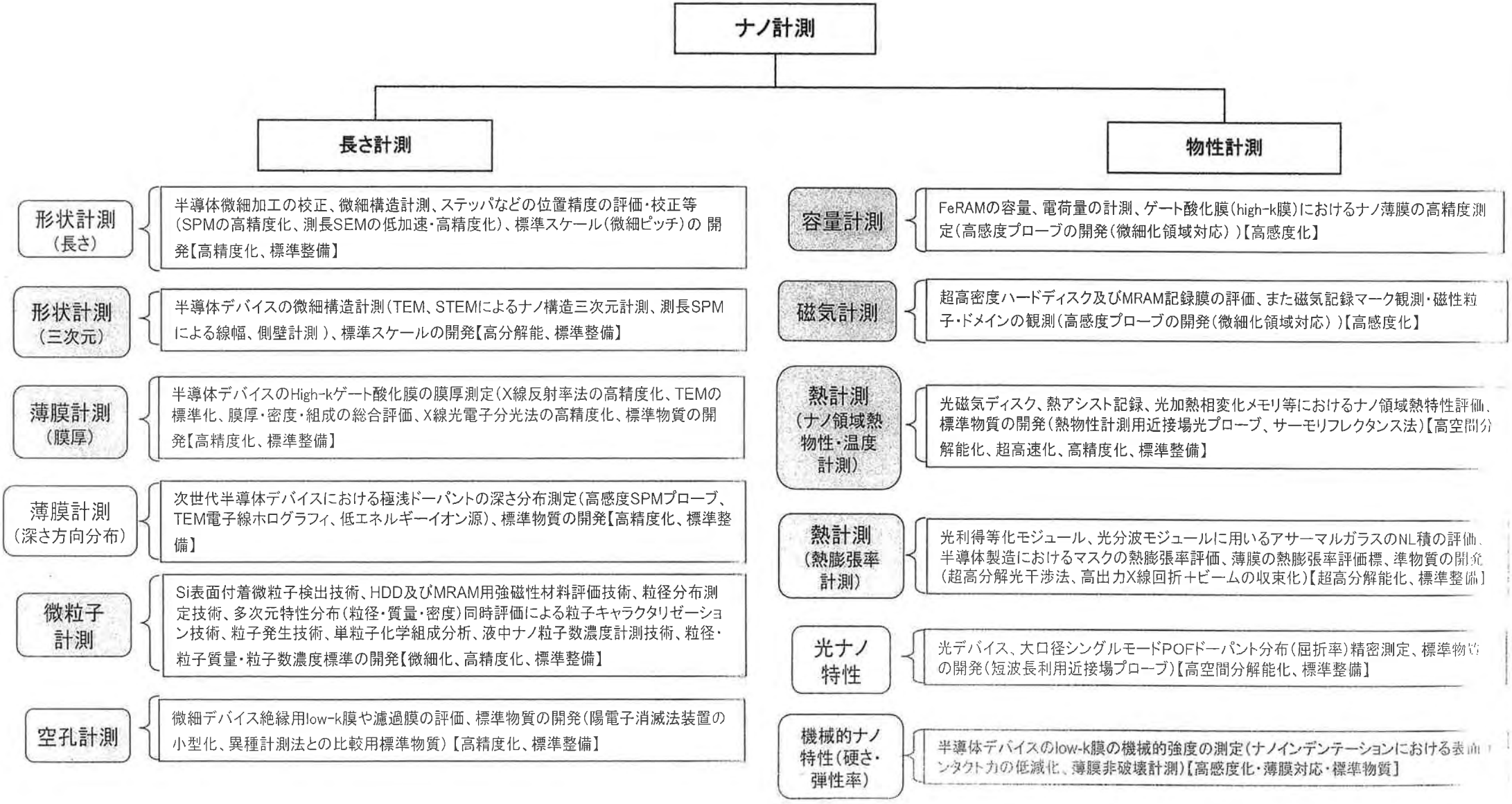
機器・技術等	内容	評価			技術課題		具体的な機器・技術イメージの例
		治療としての重要度	市場性	国際競争性			
1検査デバイス、キット	ウィルスの型などを安価で高感度で検出する新技術を持ったデバイス （在宅型・ウェアラブルといった新しい形態も） 【肝臓】肝炎ウイルス検査デバイス	○	○		診断機器	低侵襲 簡便化 高感度	・治療方法を選択するためのデバイス ・治療プロトコル作成のためのソフトウエア （・治療方法の標準化）
2モニタリング装置（画像）	現状の計測法では、感知できないレベルの障害をより低侵襲な手法で計測することが可能な装置 （通常の診断治療にも応用可能） 【心筋】低侵襲局所心機能測定装置、微小血管測定装置						・PET+CT+α【心筋】 ・MRの成分分析技術が利用できる装置 ・形態、面積、機能、細胞の生死が、患部+周辺部分（血管、他の物質）に渡って観察できるもの（NOGAシステムのような多機能性を持った診断システム）

技術の融合について

融合技術の事例　（ライフサイエンス(医療分野)のニーズに応える技術の融合）



ナノテク分野の技術マップ（ナノ計測）



ナノ計測

図1:ナノ計測における出願人国籍別出願件数

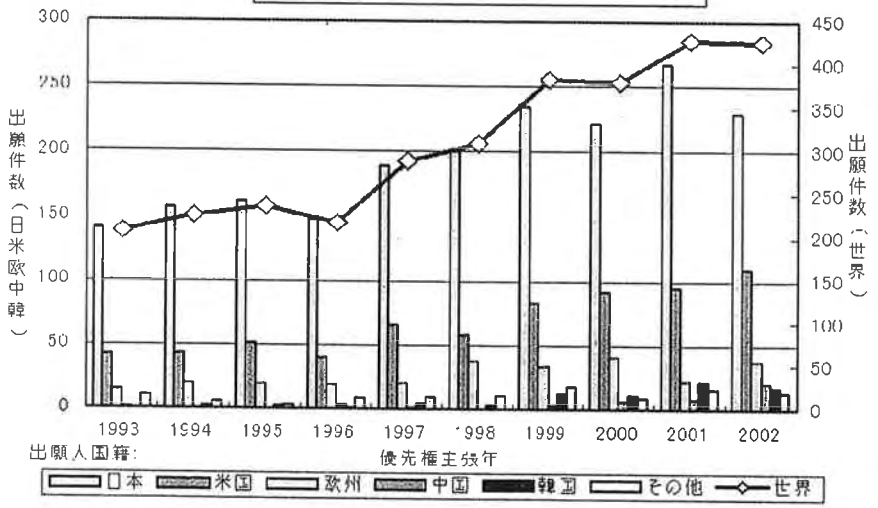


図2:ナノ計測における研究者国籍別論文発表

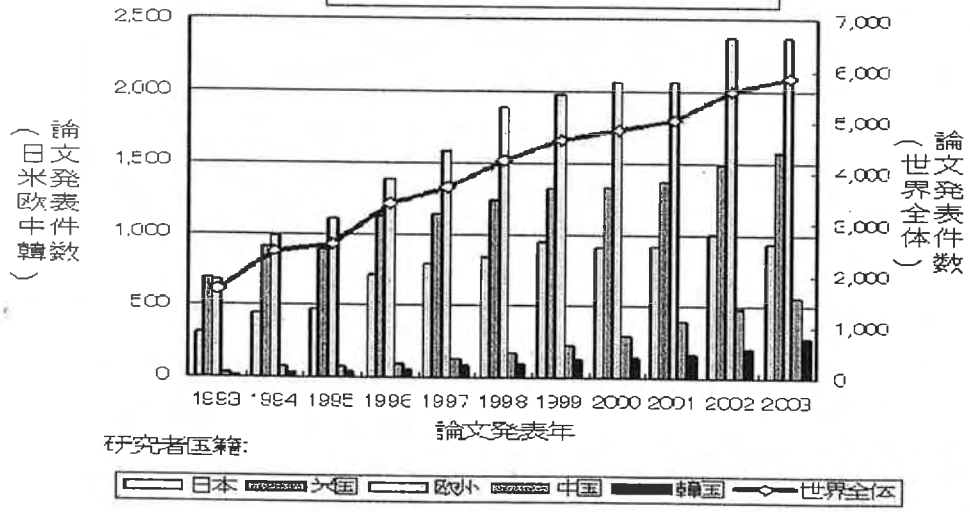
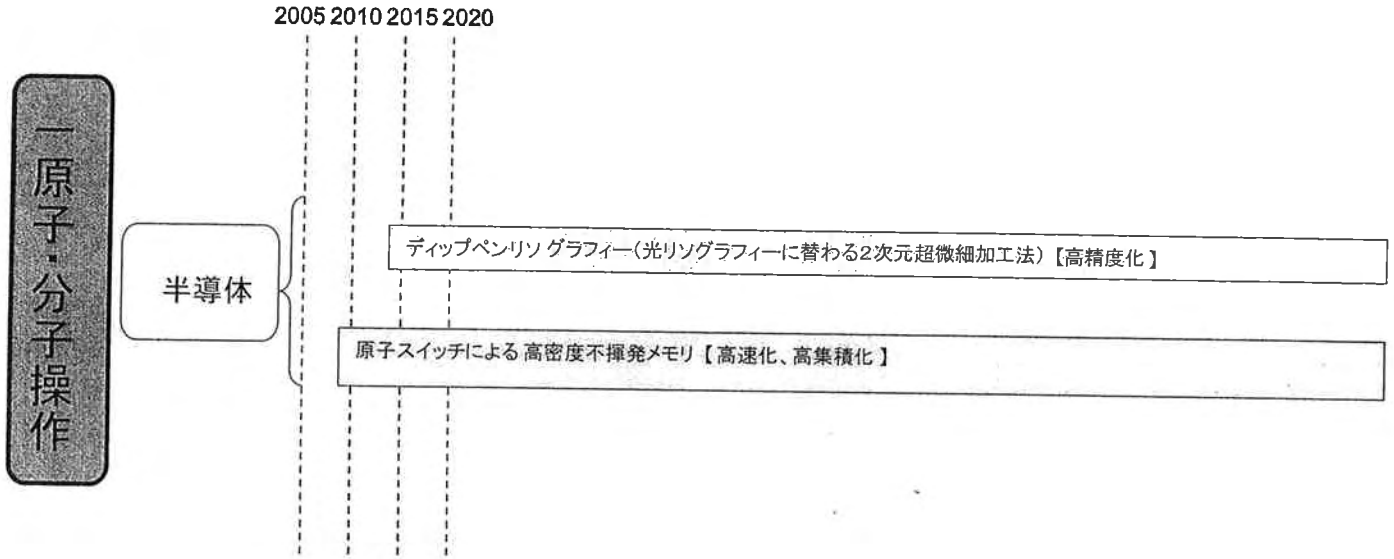


表1:ナノ計測における特許件数上位出願人(1998年～2002年の合計)

	出願人名	出願件数
1位	セイコーインスツルメンツ(株)（日本）	217
2位	オリンパス(株)（日本）	90
3位	キヤノン(株)（日本）	89
4位	日本電子(株)（日本）	82
5位	(独)科学技術振興機構（日本）	67
6位	(株)リコー（日本）	46
7位	IBM CORP（米）	45
8位	(株)日立製作所（日本）	40
9位	(独)産業技術総合研究所（日本）	39
10位	(財)神奈川科学技術アカデミー（日本）	29
10位	ミノルタ(株)（日本）	29
12位	(株)東芝（日本）	27
13位	日本電気(株)（日本）	26
13位	ADVANCED MICRO DEVICES INC（米）	26
15位	日本分光(株)（日本）	23
15位	富士写真フィルム(株)（日本）	23
17位	VEECO INSTR INC（米）	19
18位	SAMSUNG ELECTRONICS CO LTD（韓国）	18
19位	ソニー(株)（日本）	17
19位	(株)ニコン（日本）	17

出典:平成16年度経済産業省委託調査「産業技術競争力分析調査」

原子・分子を直接操作する極限の微細加工技術



参 考

ナノテクノロジーの応用分野　－求められる機能―

■バイオチップ

- 分子認識精度向上
- センシング材料の位置選択性と配向制御
- 高効率分離
- 単一生体分子マニピュレーション
- 自己組織化を利用したインテグレーション

■ナノ計測

[長さ計測]
- 形状計測
- 薄膜計測
- 微粒子計測
- 空孔計測

[ナノ計測基盤]
- 標準スケール
- 標準物質

[物性計測]
- 要領計測
- 磁気計測
- 熱計測
- 光ナノ特性計測
- 機械的ナノ特性

部材分野の技術マップ

材料創製技術　－医療・福祉／安全・安心分野－

■ 生体適合部材

対象部材（小項目）	出口から部材に対し求められる機能	求められる機能を発現する高度部材
バイオチップ	高精度、高感度、高密度化	DNAチップ、プロテインチップ（ダイヤモンド、DLC）

■ 分析機器用反応部材

診断用医療機器	（製造）時間短縮	バイオクリスタル（ナノファイバーによる三次元マトリックスに細胞を固定したもの）
	生体非反応性	Ti（合金）、センシング素子用生体高分子、DLCコーティングプローブ（DDS対応）、Niフリー合金部材
	バイオ素子選択機能	ナノ空間制御部材
	高速応答性、高感度選択性	センサ部材、高感度ダイヤモンドセンサ（酸素、抗原等）
	量子光学特性	高輝度ナノ粒子蛍光材
ポータブル分析機器	微小空間反応性、耐食性	マイクロ化学材料、マイクロ空間化学部材
	耐食性、触媒性、反応性	局所表面エネルギー改質部材
	非汚染性	マイクロチップエンジニアリングプラスティック（表面改質）、マイクロ流路（UV硬化レジン、ダイヤモンド）
	化学的安定性、半導体デバイスとの適合性、触媒とのアフィニティー、微小デバイスとのコンパビリティーが高い、加工容易性	物理化学チップデバイス

部材分野の技術マップ

共通基盤技術

■ 計測・評価・検査

・構造材特性、信頼性評価	・力学的特性(弾性率)計測
・誘電体、半導体等材料特性、信頼性評価	・熱的特性計測
	・電気的特性計測
	・磁気特性計測
	・光学的特性計測
	・物性特性計測
・化学的特性計測	・化学組成計測(化学分析、質量分析計、陽電子消滅法、プラズマ診断)
	・化学組成分布計測(EPMA、オージェ、SIMS/RBS、XPS)
・光学的特性計測	・屈折率、反射率
	・非線形光学特性
・生体適合性等、生化学的評価	・in vitro分子レベル計測(レーザー蛍光法、バイオチップ、プロテインチッ
	・in vitro生態学的安定性計測(生体代行部材の化学的安定性、生体適合
	・細胞内微細構造計測、分子動態計測
	・in vivo計測(生体内での長期安定性、生体適合性)
・組織、構造解析	・電子顕微鏡、回折(電子線、中性子線等)、NMR
・非破壊検査(ライン検査)	・エリプソメトリー、光干渉法、画像処理などによる非破壊ライン検査
・ナノ計測	・ナノ構造計測(SPM計測、X線反射率法、オージェ分光、X線や中性子線による構造解析)
	・ナノ物性計測(MFM、ファンデアワールス顕微鏡、ナノコンタクトプローブ(ナノ硬度等))

グリーンバイオの技術マップと重要技術

生物機能を利用した環境への負荷低減

産業ニーズ・社会ニーズ

簡便で低価格な高感度汚染物質の検出方法(土壌、大気、水)

技術・制度に対するニーズ	技術課題	技術シーズ	日本の競争力	社会的ニーズ	市場規模
・環境汚染物質の簡易・迅速計測法	・新規バイオアッセイ法の開発	・新規調節遺伝子の効率的な取得 ・レポーター遺伝子の開発・改良技術 ・有効な宿主の探索 ・バイオアッセイ用組換え体のキット化技術		○	○
・簡易な測定機器による迅速測定	・簡易な測定機器による迅速測定	・汚染物質に応答する新規センサー開発技術 ・センサーを組み込んだ機器のユニット化技術		○	○

この事業は、競輪の補助を受けて実施したものです。

非売品
禁無断転載

平成１７年度
次世代計測・分析システムに必要となる
システム化技術に関する調査研究報告書

発　行：平成１８年3月
発行者：社団法人　日本機械工業連合会
〒105-0011
東京都港区芝公園三丁目５番８号
電　話　０３－３４３４－５３８４

社団法人　日本分析機器工業会
〒101-0054
東京都千代田区神田錦町一丁目10番１号
電　話　０３－３２９２－０６４２